



Resisvir® 600

Darunavir 600 mg

USO ORAL

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea todo el folleto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico y/o farmacéutico.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre Resisvir®?

• **Resisvir® puede interactuar con otros medicamentos y causar efectos secundarios graves.** Es importante conocer cuáles son los medicamentos que no deben tomarse con Resisvir®. Vea la sección "¿Quiénes no deben tomar Resisvir®?"

• **Resisvir® puede causar problemas hepáticos.** Algunas personas que toman Resisvir® junto con Ritonavir pueden sufrir problemas en el hígado que pueden ser mortales. Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de comenzar y durante el tratamiento de Resisvir®. Si tiene hepatitis B o C crónica, su médico debe realizarle análisis de sangre con mayor frecuencia, ya que tiene más probabilidades de presentar este tipo de problemas.

• Dígame a su médico si usted tiene cualquiera de los siguientes signos o síntomas

- Orina oscura (color té)
- Piel o el blanco de los ojos color amarillento
- Materia fecal de color pálido (movimientos intestinales)
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor o sensibilidad del lado derecho debajo de las costillas
- Pérdida de apetito

Resisvir® puede causar reacciones o erupciones graves o mortales en la piel

A veces, estas reacciones o erupciones de la piel pueden ser graves y pueden necesitar tratamiento en un hospital. Ante una erupción (sarpullido) en la piel, debe llamar de inmediato a su médico. Deje de tomar Resisvir® junto con Ritonavir y llame a su médico de inmediato si sufre cambios en la

piel con los siguientes síntomas:

- Fiebre
- Cansancio
- Dolor en músculos o articulaciones
- Ampollas o lesiones en la piel
- Llagas o úlceras en la boca
- Enrojecimiento o inflamación ocular, por ejemplo "conjuntivitis"

El sarpullido fue más frecuente en los pacientes que tomaban Resisvir® junto con Raltegravir, que en aquellos pacientes que consumían cualquiera de los fármacos por separado. Igualmente, estas reacciones fueron generalmente leves.

¿Qué es Resisvir®?

Resisvir® es un medicamento recetado, que se toma junto con ritonavir y/u otros medicamentos, para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y niños mayores de 3 años de edad. Resisvir® es un medicamento contra el VIH que pertenece al grupo de los inhibidores de la proteasa. El VIH es el virus causante del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

Cuando se utiliza con otros medicamentos contra el VIH, Resisvir® puede ayudar a reducir la cantidad de virus de VIH en la sangre (llamada "carga viral"). Resisvir® también puede ayudar a aumentar el número de glóbulos blancos conocidos como células CD4 (Linfocitos T), que ayudan a combatir otras infecciones y mejorar el sistema inmune. Esto puede reducir el riesgo de muerte o de contraer infecciones, que pueden presentarse cuando el sistema inmune del paciente se encuentra debilitado (infecciones oportunistas).

Resisvir® no cura la infección causada por el VIH ni el SIDA, así como el paciente puede continuar sufriendo enfermedades asociadas a la infección por VIH-1, incluyendo enfermedades oportunistas. Los pacientes deben estar bajo la supervisión de un médico cuando reciben Resisvir®.

Evite hacer cosas que puedan esparcir (transmitir) el virus del VIH-1.

• **No comparta agujas u otro elemento utilizado para aplicar inyecciones.**

• **No comparta elementos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes o afeitadoras.**

• **No mantenga relaciones sexuales sin protección.** Siempre tenga sexo seguro usando preservativo para reducir la posibilidad de tener contacto directo con semen, secreciones vaginales, o sangre.

Consulte a su médico si tuviera alguna duda acerca de cómo evitar las transmisiones del VIH.

¿Quiénes no deben recibir Resisvir®?

No tome Resisvir® si está recibiendo los siguientes medicamentos:

- alfuzosina
- dihidroergotamina

- ergonovina
 - ergotamina
 - metilergonovina
 - cisaprida
 - pimozida
 - midazolam oral
 - triazolam
 - medicamentos reductores del colesterol: lovastatina o simvastatina
 - rifampina
 - sildenafil cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar
- Pueden ocurrir graves problemas si un paciente adulto o pediátrico toma cualquiera de estos medicamentos junto con Resisvir®.

¿Qué debo informarle al médico antes de tomar Resisvir®?

Resisvir® puede no ser adecuado para usted. Antes de tomar Resisvir®, informe a su médico si:

- sufre de algún trastorno hepático, incluyendo hepatitis B o hepatitis C
- es alérgico a los medicamentos con sulfamidas
- padece diabetes
- padece hemofilia
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si Resisvir® puede afectar al bebé que esta por nacer. Usted junto a su médico deberán decidir si tomar Resisvir® es lo más adecuado para usted.

• está amamantando o planea amamantar a su bebé. No amamante. Se desconoce si Resisvir® puede pasar al bebé a través de la leche materna, y si podría dañar al bebé. Además, las madres con VIH no deben amamantar porque el virus del VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Asegúrese de informar a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o que puede llegar a tomar, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, las vitaminas y los complementos medicinales a base de hierbas. Resisvir® puede afectar la acción de otros medicamentos, así como otros medicamentos pueden afectar la acción de Resisvir®.

En especial, informe a su médico si está tomando:

- cualquier otro medicamento para tratar el VIH
- anticonceptivos a base de estrógeno. Resisvir® podría disminuir la efectividad de los anticonceptivos a base de estrógeno. Deberá utilizar otros anticonceptivos, tales como el uso de preservativos.
- medicamentos para el corazón tales como bepridil, lidocaina, quinidina, amiodarona, digoxina, flecainida, propafenona
- warfarina
- medicamentos para controlar las convulsiones, tales como carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- medicamentos para la depresión, tales como trazadona y desipramina
- claritromicina
- medicamentos para tratar las infecciones por

hongos, tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol

- colchicina
- rifabutina
- medicamentos para controlar la presión sanguínea, la insuficiencia cardíaca, o la presión ocular, tales como: metoprolol, timolol
- midazolam administrado por inyección intravenosa
- medicamentos para tratar enfermedades cardíacas, tales como: felodipina, nifedipina, nicardipina.
- esteroides, tales como: dexametasona, fluticasona
- bosentan
- medicamentos para tratar la hepatitis C crónica, tales como: boceprevir, telaprevir
- medicamentos para el colesterol, tales como: pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina
- medicamentos para prevenir el rechazo al trasplante de órganos, tales como: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
- salmeterol
- medicamentos para tratar la adicción a los narcóticos, tales como: metadona, buprenorfina, buprenorfina/naloxona
- medicamentos para tratar la esquizofrenia, tales como: risperidona, tioridazina
- medicamentos para tratar la impotencia sexual o la hipertensión pulmonar, tales como: sildenafil, vardenafil, tadalafil
- medicamentos para tratar la ansiedad, la depresión o el ataque de pánico, tales como: sertralina, paroxetina
- medicamentos para tratar la malaria, tales como: artemeter/lumefantrina

Si usted está tomando algún medicamento que no figura en la lista, igualmente debe informar sobre el mismo a su médico. Consulte a su médico y/o farmacéutico si no está seguro si alguno de los medicamentos que usted está tomando está dentro de este listado. Conozca los medicamentos que toma. Lleve un listado de los mismos para mostrarle al médico y/o farmacéutico cada vez que tome un nuevo medicamento. No ingiera ningún medicamento nuevo mientras esté recibiendo Resisvir® sin consultar primero a su médico.

¿Cómo debe tomar Resisvir®?

- Tome Resisvir® en forma diaria, como le dijo su médico.
- Debe tomar ritonavir al mismo tiempo que Resisvir®.
- No modifique la dosis de Resisvir® ni interrumpa el tratamiento sin antes consultar a su médico.
- Tome Resisvir® y ritonavir con alimentos.
- Trague los comprimidos de Resisvir® enteros, con una bebida.
- Si su hijo está recibiendo Resisvir®, el médico decidirá cuál es la dosis correcta en base al peso del niño. Su hijo debe tomar Resisvir® junto con ritonavir, con los alimentos.
- En caso de sobredosis de Resisvir®, llame de inmediato al médico o diríjase al centro de emergencia más cercano.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas:

(011) 4654/6648/ 4658-7777.

Extracción del tapón resistente a los niños
El frasco de plástico tiene un cierre de seguridad resistente a niños y se abre de la forma siguiente:



- Empuje el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo contra el sentido de las agujas del reloj.
- Saque el tapón.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis?

- Si olvidó tomar la dosis de Resisvir® y advierte el olvido antes de las 6 horas, tome la dosis olvidada de Resisvir® en forma inmediata, y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si olvidó tomar la dosis de Resisvir® y pasaron más de 6 horas, deje pasar la dosis olvidada de Resisvir® y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar la que olvidó. Nunca tome una dosis mayor ni menor a la indicada por el médico.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Resisvir®?

Resisvir® puede generar efectos secundarios como:

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Resisvir®?”
- Diabetes y/o valores elevados de azúcar en sangre (Hiperglucemia). Algunas pacientes que toman inhibidores de proteasa, incluyendo Resisvir®, pueden sufrir un aumento de los valores de azúcar en sangre, desarrollar diabetes o empeorar la diabetes ya existente. Consulte a su médico si nota un aumento de sed o si orina con mayor frecuencia.
- Cambios en la grasa corporal. Estos cambios pueden ocurrir en pacientes que siguen una terapia antirretroviral. Estos cambios pueden incluir un aumento de la grasa acumulada en la zona alta de la espalda y el cuello (joroba de búfalo), mamas, alrededor de la espalda, en el pecho y en el área del estómago. Puede ocurrir una pérdida de la grasa en las piernas, brazos y en la cara.
- Cambios en el sistema inmune (Síndrome de inmuno reconstitución). Puede ocurrir

al comenzar a tomar medicamentos para el VIH. El sistema inmune puede volverse más fuerte y comenzar a combatir enfermedades que se encontraban en organismo desde hace tiempo. Comuníquese con su médico inmediatamente si comienza a sentir nuevos síntomas luego de comenzar a tomar Resisvir®.

- Aumento del sangrado en pacientes hemofílicos. Algunos pacientes con hemofilia han incrementado el sangrado cuando consumieron inhibidores de la proteasa como es el caso de Resisvir®.

Los efectos secundarios más comunes de Resisvir® incluyen:

- diarrea
- dolor de cabeza
- náuseas
- dolor abdominal
- erupciones en la piel
- vómitos

Comuníquese con su médico si tiene algún efecto secundario que le resulta molesto o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos secundarios que pueden ocurrir al tomar Resisvir®. Si necesita más información, por favor comuníquese con su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

h t t p : / / w w w . a n m a t . g o v . a r / farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Conservación: Conservar en su envase original a temperaturas ambiente entre 15°C y 30°C.

Presentación: Envases conteniendo 60, 120 y 240 comprimidos recubiertos.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Knight®

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. N° 57.357.
Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.
Elab. en: Galicia 2652/64/66, C.A.B.A., Argentina.

125271-00

Knight®

Resisvir® 600

Darunavir 600 mg

USO ORAL

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Proyecto de prospecto

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Darunavir (como etanolato 650,46 mg)	600,00 mg
Povidona K30	18 mg
Celulosa microcristalina PH101	292,49 mg
Fosfato dicálcico dihidrato	230,75 mg
Crospovidona	62,5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	11,24 mg
Estearato de Magnesio	9,56 mg
Opadry II Blanco (85F28751)	24,63 mg
Laca Yellow Sunset FCF (FD&C N°6)	0,87 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral de uso sistémico, perteneciente al grupo de inhibidores de la proteasa.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Resisvir® 600 (Darunavir) coadministrado con 100 mg de Ritonavir, y con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

Darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente el clivaje de las poliproteínas codificadas por el gen Gag-Pol del VIH en células infectadas, evitando, de este modo, la formación de partículas infectantes maduras del virus.

Actividad antiviral:

Según estudios publicados Darunavir presenta actividad contra cepas de laboratorio y aislamientos clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 para Linfocitos T recientemente infectados, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de EC₅₀ que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demostró actividad antiviral en cultivo celular contra un amplio panel de aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O de VIH-1, con valores de EC₅₀ que oscilan entre <0,1 y 4,3 nM. El valor de EC₅₀ de Darunavir aumenta mediante un factor promedio de 5,4 en presencia de suero humano. Darunavir no demostró antagonismo cuando se estudió en combinación con los inhibidores de la proteasa como Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, o Tipranavir, los N(t)RTIs como Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Estavudina, Tenofovir, Zalcitabina o Zidovudina o en combinación con los NRTIs como Delavirdina, Efavirenz, o Nevirapina, o con inhibidores de fusión tales como Enfuvirtida.

Resistencia:

Según estudios publicados, se realizó un aislamiento de partículas de VIH-1 con susceptibilidad reducida a Darunavir a partir de cultivos celulares y de sujetos tratados con Darunavir/Ritonavir. Se observó que el virus resistente a Darunavir que se obtuvo a partir de un cultivo celular de VIH del tipo salvaje tuvo una menor susceptibilidad (de 21 y 88 veces menor) y albergó entre 2 y 4 de las siguientes sustituciones de aminoácidos S370, R41EIT, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V771, o 185V en la proteasa. Al seleccionar partículas víricas resistentes a Darunavir a partir de un cultivo celular de nuevas cepas de VIH-1 que contenían múltiples mutaciones asociadas a la resistencia a inhibidores de la proteasa, incluyendo L10F, V111, I13V, I15V, G16E, L231, V321, L33F, S37N, M461, 147V, 150V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V821, 184V, T91A1S y Q92R, de las cuales L10F, V321, L33F, S37N, M461, 147V, 150V, L63P, A71V y 184V. Estos virus resistentes a Darunavir tuvieron al menos ocho mutaciones en la proteasa y se observó una disminución en la susceptibilidad a Darunavir de entre 50 y 641 veces, con valores de EC₅₀ finales que oscilaron entre 125 nM y 3461 nM.

Propiedades farmacocinéticas:

Farmacocinética en adultos:

General: Darunavir se metaboliza fundamentalmente a través del CYP3A. Ritonavir inhibe al CYP3A y, por tanto, incrementa considerablemente la concentración plasmática de Darunavir. Resisvir® 600 (Darunavir) debe ser utilizado en combinación con 100 mg de Ritonavir para lograr exposiciones adecuadas de Darunavir.

Las propiedades farmacocinéticas de Darunavir, según estudios publicados, coadministrado con Ritonavir, se han estudiado en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH-1. La exposición a Darunavir fue mayor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en las personas sanas.

Absorción y Biodisponibilidad: Después de su administración oral, la absorción de Darunavir fue rápida.

Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco, en presencia de dosis bajas de Ritonavir, suelen alcanzarse en 2,5-4,0 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de Darunavir solo fue de aproximadamente un 37% y ascendió a aproximadamente un 82% en presencia de 100 mg de Ritonavir administrados dos veces al día. Este cambio en la biodisponibilidad entre la dosis de Darunavir/Ritonavir vs la dosis de Darunavir sugieren que Darunavir/Ritonavir es un inhibidor de la glicoproteína-p transportadora (p-gp)

Efectos de los Alimentos sobre la Absorción Oral: Según estudios publicados, Darunavir coadministrado con Ritonavir, al administrarse en ayunas, obtuvo una biodisponibilidad relativa 30% menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de Resisvir® 600 (Darunavir) deben tomarse con Ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a Darunavir.

Distribución: Darunavir se une a las proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 95%, uniéndose principalmente a la glucoproteína alfa-1-ácida del plasma.

Metabolismo: Los experimentos efectuados in vitro con microsomas hepáticos humanos indican que Darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. Darunavir se metaboliza ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo hecho en voluntarios sanos con 14C-Darunavir demostró que la mayor parte de la radioactividad del plasma medida después de una dosis única de 400/100 mg de Darunavir con Ritonavir se debe al principio activo original. En el ser humano se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de Darunavir, todos ellos con una actividad que es al menos 10 veces inferior a la de Darunavir contra el VIH de tipo salvaje.

Eliminación: Según estudios publicados, realizados en pacientes sanos, al administrarse una dosis única de 400 mg de 14C-Darunavir, vs una dosis de 400 mg de 14C-Darunavir coadministrado con 100 mg de Ritonavir, se pudo recuperar en las heces y orina aproximadamente el 79,5% y el 13,9% de la dosis administrada de 14C-Darunavir respectivamente. Aproximadamente 41,2% y 7,7% de la dosis recuperada en las heces y en la orina respectivamente, correspondieron a Darunavir intacto. La vida media de eliminación terminal de Darunavir fue de aproximadamente 15 horas cuando se combinó con Ritonavir.

Luego de la administración intravenosa, el clearance de Darunavir, administrado solo y coadministrado con 100 mg de Ritonavir, fue de 32,8 L/hora y 5,9 L/hora, respectivamente.

Poblaciones Especiales:

Deterioro Hepático: Darunavir se metaboliza principalmente por el hígado. En un estudio publicado de dosis múltiples de Darunavir administrado junto con ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que los parámetros farmacocinéticos de Darunavir, en el estado de equilibrio, en pacientes con función hepática normal, con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y moderada (clase B de Child-Pugh) fueron similares. Hasta el momento, no se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de Darunavir.

Co-infección con el Virus de la Hepatitis B o Hepatitis C: Estudios publicados indicaron que el estado de co-infección con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C no tuvo efecto aparente sobre la exposición a Darunavir.

Insuficiencia renal: Los resultados de un estudio de balance de masa efectuado con 14C-Darunavir con Ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada se excreta intacta por la orina.

Debido a que Darunavir y Ritonavir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que sean eliminados significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Aunque Darunavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, el análisis farmacocinético de esta población demostró que la farmacocinética de Darunavir no se altera de manera significativa en los pacientes infectados por el VIH que presentan una insuficiencia renal moderada (ACiR de 30-60 ml/min).

Sexo: En estudios publicados de análisis farmacocinético poblacional, se demostró una exposición media más alta de Darunavir en mujeres infectadas con VIH en comparación con los hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

Raza: En estudios publicados de análisis farmacocinético poblacional, se observó que la raza no tiene un efecto aparente sobre la exposición al Darunavir.

Pacientes de edad avanzada: El análisis farmacocinético de población de los pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de Darunavir no difiere considerablemente en el intervalo de edad (18 a 75 años) estudiado (pacientes; edad ≥ 65 años). Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años estaban disponibles sólo datos limitados.

Pacientes pediátricos: La farmacocinética de Darunavir en combinación con Ritonavir en pacientes pediátricos de 6 a <18 años de edad infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento y que pesaban al menos 20 kg, mostró que las dosis basadas en el peso produjeron una exposición a Darunavir comparable con aquella de los adultos con experiencia en el tratamiento que reciben Darunavir 600 mg y Ritonavir 100 mg dos veces al día.

Interacciones Medicamentosas: Darunavir coadministrado con Ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La coadministración de Darunavir y Ritonavir con drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6 puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos, que podrían aumentar o prolongar su efecto

terapéutico y eventos adversos.

Darunavir y Ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A aumenten el clearance de Darunavir y Ritonavir, ocasionando una disminución de las concentraciones plasmáticas de Darunavir y Ritonavir.

La coadministración de Darunavir y Ritonavir y otros fármacos que inhiban CYP3A puede disminuir el clearance de Darunavir y Ritonavir, pudiendo producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de Darunavir y Ritonavir.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Una vez que se inicie el tratamiento con Resisvir® 600 (Darunavir), se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpen el tratamiento sin consultar con su médico.

Adultos:

Resisvir® 600 (Darunavir) debe administrarse siempre por vía oral junto con 100 mg de Ritonavir como potenciador farmacocinético, y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Pacientes adultos con tratamiento previo:

En pacientes con al menos una mutación asociada con resistencia a Darunavir (V11L, V32L, L33F, I47V, 150V, 154L, 154M, T74P, L76V, I84V y L89V), se administran 600 mg de Darunavir en combinación de 100 mg de Ritonavir, dos veces al día con las comidas.

Para pacientes VIH positivos que han recibido tratamiento antirretroviral se recomienda la prueba genotípica. Sin embargo, cuando no es posible hacerse, se recomienda administrar Resisvir® 600 (Darunavir) con Ritonavir 100 mg dos veces al día.

Pacientes pediátricos:

El médico debe prestar especial atención para la selección precisa de la dosis de Darunavir, la transcripción de la orden de la medicación, la información sobre administración y la instrucción de dosificación para minimizar el riesgo de errores en la medicación, sobredosis o dosis insuficiente.

El médico debe seleccionar la dosis apropiada de Darunavir coadministrado con Ritonavir para cada niño en particular, en base al peso corporal (en kg). Resisvir® 600 (Darunavir) solo se puede administrar en pacientes pediátricos con un peso mayor o igual a 40 kg.

Los comprimidos de Resisvir® 600 (Darunavir) deben tomarse con Ritonavir 100 mg, dos veces por día y con los alimentos.

Pacientes de edad avanzada:

Se deben tomar precauciones en la administración y el monitoreo de Darunavir en pacientes de edad avanzada que reflejan una mayor frecuencia de función hepática disminuida, y de una enfermedad concomitante, u otro tipo de terapia con fármacos.

Insuficiencia hepática:

Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B) no se recomienda ajuste de dosis, sin embargo, Resisvir® 600 (Darunavir) se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La insuficiencia hepática grave puede causar un aumento de la exposición de Darunavir y un deterioro de su perfil de seguridad. Por lo tanto, no se debe usar Resisvir® 600 (Darunavir) en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal:

No es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Se indicará a los pacientes que, si olvidan tomar una dosis de Resisvir® 600 (Darunavir) y/o de Ritonavir y no han pasado más de 6 horas desde el momento en que debían haberla tomado, tomen la dosis prescrita de Resisvir® 600 (Darunavir) y Ritonavir junto con algún alimento en cuanto puedan. Si advierten el olvido más de seis horas después del momento en que debían haberla tomado, no debe tomar la dosis omitida, sino que el paciente seguirá con la pauta de administración habitual.

Este consejo se fundamenta en la semivida de 15 horas de Darunavir en presencia de Ritonavir y en el intervalo de administración recomendado de aproximadamente 12 horas.

CONTRAINDICACIONES

La coadministración de Resisvir® 600 (Darunavir) está contraindicada con fármacos cuyo clearance depende en gran medida de CYP3A y en las que las concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir efectos graves y/o potencialmente mortales (índice terapéutico estrecho). Estos fármacos y otros fármacos contraindicados (que pueden reducir la eficacia de Darunavir) se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Fármacos que están contraindicados con Resisvir® 600 (Darunavir)

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con Resisvir® 600 (Darunavir)	Comentarios clínicos
Antagonista del adrenoreceptor alpha-1	Alfuzosin	Potencial de reacciones serias y/o que amenazan la vida, tales como hipotensión

Antagonista de los receptores de la Endotelina Bosentan	↑ Bosentan	Coadministración de Bosentan en pacientes que reciben Darunavir/Ritonavir. En pacientes que están recibiendo Darunavir/Ritonavir por al menos 10 días, comenzar Bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio basado en la tolerabilidad individual. Coadministración de Darunavir/Ritonavir en pacientes que reciben Bosentan: Discontinuar el uso de Bosentan al menos 36 horas antes de iniciar Darunavir/Ritonavir. Después de al menos 10 días de haber iniciado el tratamiento reanudar Bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Pravastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina	↑ Pravastatina ↑ Atorvastatina ↑ Rosuvastatina	Use la dosis más baja posible de Atorvastatina, Pravastatina o Rosuvastatina, con monitoreo cuidadoso, o considere el uso de otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa, tal como la Fluvastatina, en combinación con Darunavir.
Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus	↑ Inmunosupresores	Las concentraciones plasmáticas de Ciclosporina, Tacrolimus o Sirolimus, pueden aumentar cuando son coadministrados con Darunavir. Se recomienda monitorear la concentración terapéutica del agente inmunosupresor cuando se coadministra con Darunavir.
Agonista beta inhalado: Salmeterol	↑ Salmeterol	No se recomienda la administración concomitante de Salmeterol y Resisvir® 600 (Darunavir) coadministrado con dosis bajas de Ritonavir. La combinación puede resultar en un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el Salmeterol, incluida la prolongación QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Analgésicos narcóticos/ Tratamiento de dependencia de opioide Metadona Buprenorfina Buprenorfina/Naloxona	↓ Metadona ↔ Buprenorfina, Naloxona ↑ Norbuprenorfina (metabolito)	No se requiere ajuste de dosis de Metadona cuando se inicia la coadministración de Darunavir/Ritonavir. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico ya que puede ser necesario que la terapia de mantenimiento de Metadona sea ajustada en algunos pacientes. La exposición a la Buprenorfina o Buprenorfina/Naloxona no es afectada cuando se coadministra con Darunavir/Ritonavir. Se recomienda monitoreo clínico cuando ambos son administrados simultáneamente.
Neurólépticos: Risperidona, Tioridazina	↑ Neurólépticos	Puede ser necesaria la reducción de la dosis cuando estos fármacos se coadministran con Darunavir.
Anticonceptivos orales / estrógenos: Ethinilestradiol, Noretindrona	↓ Ethinilestradiol ↓ Noretindrona	Las concentraciones plasmáticas de Ethinilestradiol se reducen como consecuencia de la inducción de su metabolismo por el Ritonavir. Se recomienda utilizar métodos alternativos de anticonceptivos no hormonales.
Inhibidores de la PDE-5: Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil	↑ Inhibidores de la PDE-5	El Sildenafil administrado en una dosis única que no exceda los 25 mg cada 48 horas, el Vardenafil en una dosis única que no exceda los 2,5 mg cada 72 horas, o el Tadalafil en una dosis única que no exceda los 10 mg cada 72 mg, pueden ser utilizados en forma concomitante con Darunavir pero monitoreando cuidadosamente los posibles eventos adversos asociados con los inhibidores de la PDE-5.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs): Sertralina, Paroxetina	↔ Darunavir ↓ Sertralina ↓ Paroxetina	Si se coadministra Sertralina o Paroxetina con Darunavir el enfoque recomendado es un cuidadoso ajuste de la dosis del SSRI sobre la base de una evaluación clínica de la respuesta del antidepressivo. Asimismo, los pacientes con una dosis estable de Sertralina o Paroxetina que comienzan el tratamiento con Darunavir, deben ser monitoreados para determinar la respuesta al antidepressivo.

Otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs): De acuerdo con las diversas vías de eliminación de los otros NRTIs (Zidovudina, Zalcitabina, Emtricitabina, Estavudina, Lamivudina y Abacavir) que se excretan por vía renal principalmente, no se esperan interacciones medicamentosas para estas drogas y Darunavir.

Otros inhibidores de la proteasa (PIs): Aún no se ha estudiado la coadministración de Darunavir con otros inhibidores de la proteasa fuera de Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Atazanavir, e Indinavir. Por lo tanto, no se recomienda dicha coadministración.

Embarazo:

Embarazo categoría C: Darunavir sólo debe usarse en el embarazo, si el beneficio potencial justifica el posible riesgo. No se han realizado estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción conducidos con Darunavir no mostraron embriotoxicidad ni teratogenicidad en ratones, ratas y conejos.

Sin embargo, dada la biodisponibilidad limitada al Darunavir y/o las limitaciones de la dosificación, las exposiciones plasmáticas en animales (basadas en los valores del AUC) fueron de aproximadamente un 50% (en ratones y ratas) y un 5% (en conejos) respecto de los valores obtenidos en seres humanos con la dosis recomendada reforzada con Ritonavir. En el estudio de desarrollo pre y postnatal de las ratas, se observó un aumento en el peso corporal de las crías cuando el Darunavir se administró en forma individual o en combinación con Ritonavir durante la lactancia. Esto se debió a la exposición de las crías a sustancias medicinales a través de la leche. El desarrollo sexual, la fertilidad o la actividad

de apareamiento de las crías no se vieron afectados por el tratamiento materno con Darunavir administrado tanto en forma individual o en combinación con Ritonavir. Las exposiciones plasmáticas máximas alcanzadas en las ratas fueron de aproximadamente un 50% respecto de los valores obtenidos en seres humanos con la dosis recomendada reforzada con Ritonavir.

En los estudios de toxicidad juvenil en ratas directamente tratadas con Darunavir, las muertes se produjeron entre los días 5 y 11 post-nacimiento, a niveles de exposición en plasma que oscilaron entre el 0,1 y el 1,0 en relación con los niveles de exposición en los seres humanos. En un estudio toxicológico de 4 semanas de duración realizado con ratas, cuando las dosis se iniciaron en el día 23 posterior al nacimiento (equivalente a los 2 – 3 años de edad en los seres humanos), no se registraron muertes con una exposición plasmática (en combinación con Ritonavir) de 0,1 en relación con los niveles de exposición plasmática entre seres humanos.

Lactancia:

Para evitar el riesgo de la transmisión postnatal del VIH, los Centros de Control y Prevención de la Enfermedad recomiendan que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus hijos. Si bien se desconoce si Darunavir se excreta en la leche materna, los estudios en ratas han demostrado que Darunavir es excretado en la leche de las ratas durante la lactancia. Debido tanto al potencial para la transmisión del VIH como al potencial para eventos adversos serios en los lactantes, se debe instruir a las madres para que no amamenten si se encuentran recibiendo Darunavir.

Pacientes pediátricos:

Darunavir no debe ser utilizado en pacientes pediátricos de menos de 3 años de edad, dada la toxicidad y mortalidad observadas en ratas jóvenes tratadas con Darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta 23 a 26 días de vida. Tanto la farmacocinética como la seguridad, tolerabilidad, y eficacia de Darunavir en pacientes pediátricos de 3 a < 6 años de edad aún no han sido establecidas.

No administre dosis diarias únicas de Darunavir a pacientes pediátricos. La seguridad, el perfil farmacocinético, y las respuestas virológicas e inmunológicas de Darunavir fueron evaluados en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 con experiencia previa en terapia antirretroviral, de 6 < 18 años de edad, y con un peso corporal de al menos 44 lbs (20 kg).

Pacientes de edad avanzada:

Los estudios clínicos publicados de Darunavir no incluyeron la cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años de edad para poder determinar si respondían al tratamiento de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

En general, se deben tomar precauciones en la administración y el monitoreo de Darunavir en pacientes de edad avanzada, que padecen con mayor frecuencia una función hepática disminuida, y/o una enfermedad concomitante, u otro tipo de terapia con fármacos.

Insuficiencia hepática:

No será necesario ajustar la dosis de Darunavir en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No hay datos farmacocinéticos ni de seguridad disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, no se debe usar Darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

Un análisis farmacocinético de la población demostró que la farmacocinética de Darunavir no se vio significativamente afectada en los sujetos infectados por el VIH con deterioro renal moderado (CrCl entre 30-60 mL/min, n=20). No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes infectados con VIH-1 con deterioro renal severo o con insuficiencia renal terminal; sin embargo, debido a que se encuentra limitado el clearance renal de Darunavir, no se espera una disminución en el clearance corporal total en pacientes con deterioro hepático. Debido a que Darunavir y Ritonavir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que sean removidos significativamente mediante hemodiálisis peritoneal.

CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis y Mutagénesis:

Según estudios publicados se evaluó el potencial carcinogénico del Darunavir mediante administración oral por gavage a ratones y ratas durante 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 150, 450 y 1000 mg/kg a los ratones y de 50, 150 y 500 mg/kg a las ratas. Se observaron aumentos relacionados con la dosis en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en los machos y las hembras de ambas especies.

Se observaron adenomas de las células foliculares de la tiroides en ratas machos. Se considera que los hallazgos hepatocelulares en roedores tienen relevancia limitada para los seres humanos. La administración repetida del Darunavir a ratas causó inducción de las enzimas microsomas hepáticas y aumento de la eliminación de la hormona tiroidea, lo cual predispone a las ratas, pero no a los seres humanos, al desarrollo de neoplasias tiroideas. A las dosis más altas examinadas, las exposiciones sistémicas (con base en el ABC) al Darunavir estuvieron entre 0,4- y 0,7-veces (ratones) y 0,7- y 1-veces (ratas), con respecto a las observadas en seres humanos a las dosis terapéuticas recomendadas (600/100 mg dos veces al día o 800/100 mg una vez al día).

El Darunavir no fue mutagénico ni genotóxico en una batería de determinaciones *in vitro* e *in vivo* que incluyó mutación bacteriana inversa (Ames), aberración cromosómica en linfocitos humanos y prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones.

Deterioro de la fertilidad:

Darunavir no afectó la fertilidad ni el desarrollo embrionario temprano en ratas, tampoco mostró potencial teratogénico en ratones (en presencia ni en ausencia de Ritonavir), ratas y conejos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico para la sobredosis de Darunavir. El tratamiento de la sobredosis de Resisvir® 600 (Darunavir) consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de los parámetros vitales y observación del estado clínico del paciente.

Si está indicado, la eliminación del principio activo no absorbido podrá conseguirse con emesis o lavado gástrico. También puede emplearse el carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido. Puesto que Darunavir se une en gran medida a las proteínas, es poco probable que la diálisis permita la eliminación de cantidades significativas del principio activo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperaturas ambiente entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIÓN

Resisvir® 600 (Darunavir): Envases conteniendo 60, 120 y 240 comprimidos recubiertos.

«Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin una nueva receta médica»
«Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas»

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Fecha de la última revisión: enero de 2014.



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc. **Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. N° 57.357.**

Elaborado por: **Laboratorios Frasca S.R.L.**

Galicia 2652/64/66, C.A.B.A., Argentina.

Para: **Laboratorio LKM S.A.** Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina. Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.