

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DARUNAVIR
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	800 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 30 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) NOVATEC, Planta NOVATEC.
Número de Registro Sanitario:	M-20-050-J05
Fecha de Inscripción:	25 de junio de 2020
Composición:	Cada tableta revestida contiene:
Darunavir (eq. a 903,65 mg de etanolato de darunavir)	800,0 mg
Plazo de validez:	12 meses
Condiciones de almacenamiento:	No se requieren condiciones especiales de almacenamiento.

Indicaciones terapéuticas:

El Darunavir es un inhibidor de la proteasa que se usa con el Ritonavir y otros medicamentos para tratar la infección por el VIH.

Actúa disminuyendo la cantidad de VIH en la sangre y, aunque no lo cura, puede disminuir la probabilidad de desarrollar sida y enfermedades relacionadas con el VIH, como infecciones graves o cáncer.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de su formulación.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Administración concomitante con los siguientes fármacos: rifampicina, Hierba de San Juan, simvastatina, lovastatina y sildenafil.

Precauciones:

No recomendado en niños < 2 años; riesgo de: desarrollar infecciones oportunistas, hemorragia en hemofílicos, aumento de p.c. y de niveles de glucosa y lípidos en sangre, pancreatitis (vigilar y suspender tto. si aparece), s. inflamatorio de reconstitución inmune con

deficiencia inmune grave (evaluar síntomas inflamatorios y establecer tratamiento necesario) y trastornos autoinmunes (enf. de Graves), osteonecrosis (vigilar molestias, dolor o rigidez articular, o dificultad de movimiento); tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión sexual; como potenciador farmacocinético ver también información del IP coadministrado; en I.R. monitorizar función si aparecen diarreas/vómitos; en hepatitis crónica B o C e I.H. preexistente, monitorizar e interrumpir el tto. si empeora hepatopatía; riesgo de fallo renal, I.R., elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo s. de Fanconi) en tratamiento. concomitante con tenofovir disoproxil fumarato; en enf. cardíaca estructural subyacente, anomalías en sistema de conducción y concomitancia con prolongadores de intervalo PR (por ej. verapamilo, atazanavir), notificados casos de bloqueo atrioventricular de 2º ó 3º grado.

Concomitancia (como agente antirretroviral) con: sildenafil (no superar 25 mg en 48 h), tadalafilo (no superar 10 mg/72 h), usados en tto. de disfunción erétil, monitorizar además reacciones adversas; atorvastatina y rosuvastatina (usar dosis más bajas); digoxina (mayor vigilancia, al iniciar tto. con ritonavir reducir dosis a 1/2; introducir en sujetos tratados con ritonavir de modo más gradual, con monitorización intensiva de nivel digoxina y ajuste de dosis); fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por CYP3A4 (valorar beneficio/riesgo, considerar reducción de glucocorticoide con control riguroso o retirada progresiva prolongada); trazodona (mayor incidencia de reacción adversa, iniciar con dosis mín. eficaz y monitorizar); estradiol (considerar otro anticonceptivo no hormonal por disminución de efecto y cambio de perfil de sangrado uterino); bedaquilina (valorar riesgo/beneficio, monitorizar); delamanida (prolonga el intervalo QTc, monitorizar mediante ECG); rivaroxabán (no recomendado, aumenta riesgo de hemorragias); riociguat y vorapaxar (aumenta la exposición). Concomitancia (como potenciador farmacocinético) con: saquinavir (no usar dosis > 100 mg 2 veces/día de ritonavir por riesgo de cetoacidosis diabética y enf. hepática); saquinavir + rifampicina (no administrar por riesgo de hepatotoxicidad grave); tripanavir (vigilar en hepatitis B crónica o coinfección por hepatitis C por riesgo de hepatotoxicidad. No usar dosis de ritonavir < 200 mg 2 veces/día); fosamprenavir (no recomendado a dosis > 100 mg 2 veces/día de ritonavir); atazanavir (no recomendado a dosis > 100 mg/día de ritonavir, sólo considerar aumento de dosis a 200 mg/día si se administra con efavirenz); monitorizar TSH en tto. con levotiroxina al menos el primer mes de iniciar y/o finalizar el tto.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El Darunavir no cura la infección por el VIH. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Las personas que toman Darunavir pueden desarrollar otras infecciones u otras enfermedades que se asocian a la infección por el VIH, pueden desarrollar una erupción en la piel, pueden presentar exantemas (generalmente de carácter leve o moderado). Después de iniciado el tratamiento, no se debe cambiar la dosis o forma de la dosis o interrumpir el tratamiento.

Efectos indeseables:

Se encuentran descritas en la literatura, un gran número de reacciones secundarias, entre las que podemos citar:

Muy frecuentes: diarrea.

Frecuentes: vómitos, náuseas, dolor o distensión abdominal, dolor en la parte alta del abdomen (dispepsia), flatulencia, dolor de cabeza, cansancio, mareos, somnolencia, sensación de adormecimiento, entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o en los pies, pérdida de fuerza, dificultad para quedarse dormido.

Poco frecuentes: Trastornos cardíacos (Infarto de miocardio, electrocardiograma anormal, taquicardia, dilatación auricular), pancreatitis, insuficiencia renal, cálculos renales, angioedema, trastorno de la memoria, somnolencia, depresión, ansiedad, ataque isquémico transitorio, trastornos de la atención, coordinación anormal, disnea, tos, hipo, sequedad de boca, hipersecreción salivar, ulceración de la lengua, poliuria, urticaria, hipertensión, DM, disfunción erétil.

Raros: una reacción llamada DRESS [erupción grave, que puede ir acompañada de fiebre, cansancio, hinchazón de la cara o ganglios linfáticos, aumento de esosinófilos (un tipo de célula blanca de la sangre), daños en el hígado, riñón o pulmón, movimientos lentos del corazón, palpitaciones, alteración visual, escalofríos, sensación de confusión o desorientación, estado de ánimo alterado, agitación, desmayo, crisis epiléptica, cambios o pérdida del gusto, úlceras en la boca, vomitar sangre, inflamación de los labios, lengua con sarro, secreción de la nariz, lesiones en la piel, sequedad de la piel, rigidez muscular o en las articulaciones, dolores articulares con o sin inflamación, cambios en alguno de los valores de las células de la sangre o bioquímica.

Posología y modo de administración:

El esquema posológico propuesto no está en correspondencia con la fortaleza de la tableta. No se han realizado estudios de equivalencia terapéutica necesarios para este tipo de medicamentos.&&

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

Adultos: La posología recomendada es de 600mg administrados dos veces al día, tomados junto con 100mg de Ritonavir dos veces al día. Debe tomarse con alimentos.

Ancianos: Se dispone de información limitada sobre el uso de Darunavir en pacientes de 65 años o más, por lo que su administración a pacientes ancianos debe hacerse con precaución, dada la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones.

Niños y adolescentes: No se recomienda el uso de Darunavir en niños menores de seis años o que pesen menos de 20kg. Niños de 20 - 30kg, 375mg / 50 mg DRV/r, cada 12 horas; de 30 - 40kg administrar 450mg Darunavir + 60mg Ritonavir cada 12 horas; niños con más de 40kg, 600mg Darunavir + 100mg Ritonavir cada 12 horas.

Si olvidó tomar una dosis y se da cuenta en las 12 horas siguientes, tome la tableta inmediatamente. Si se da cuenta después de 12 horas, omita esa toma y haga la siguiente de la forma acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Incorporar las interacciones de las precauciones

DRV y Ritonavir son inhibidores del CYP3A4, por lo que es esperable un aumento de la concentración plasmática, de su efecto terapéutico y de la posibilidad de aparición de efectos secundarios, de los fármacos que son metabolizados mayoritariamente por esta vía. Por ello, está contraindicada la administración simultánea de DRV/r con otros fármacos cuyo aclaramiento sea muy dependiente de la actividad del CYP3A4, como: antihistamínicos (astemizol y terfenadina), derivados ergotícos (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), agentes procinéticos (cisaprida), algunos neurolépticos (pimozida), algunos hipnóticos (midazolam o triazolam) o algunos antiarrítmicos (amiodarona, bepridilo, quinidina o lidocaína sistémica). Por el mismo motivo, aunque su administración con DRV/r no se considera contraindicada, es recomendable iniciar el tratamiento con la menor dosis posible y monitorizar la eficacia y la seguridad del tratamiento con algunos fármacos como los anticoagulantes (warfarina), antagonistas de los canales del calcio (felodipino, nifedipino, nicardipino), inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus o tacrolimus) o esteroides (dexametasona, fluticasona, budesonida).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría de riesgo C. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado efectos perjudiciales. Sólo deberá usarse si el beneficio justifica el posible riesgo.

LM: Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no amamanten a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH. No se sabe si Darunavir se excreta

en la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que Darunavir sí se excreta con la leche en esta especie y en dosis altas (1000 mg/kg/día) provoca toxicidad. Debe aconsejarse a las madres que no amamanten a sus hijos en caso de recibir Darunavir.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No maneje herramientas o máquinas ni conduzca si sufre mareos después de tomar Darunavir.

Sobredosis:

Existe una experiencia limitada en relación con la sobredosis aguda de Darunavir en el ser humano. Se han administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 3200 mg de Darunavir como solución oral y de hasta 1600mg de la formulación en comprimidos de DRV/r, sin efectos sintomáticos adversos. No hay un antídoto específico para la sobredosis de Darunavir; el tratamiento de la sobredosis consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, la eliminación del fármaco no absorbido podrá conseguirse con emesis o lavado gástrico; también puede emplearse el carbón activado

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: J05AE10

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa, inhibidores de proteasa.

Actúa como potenciador farmacocinético al inhibir de forma potente el metabolismo mediado por el CYP3A. Además es un inhibidor peptidomimético de las aspartil proteasas del VIH-1 y VIH-2, induce la formación de partículas virales con morfología inmadura, incapaces de iniciar nuevos ciclos de infección.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600mg de Darunavir solo es de aproximadamente un 37% y asciende a aproximadamente un 82% en presencia de 100mg de Ritonavir administrados dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco, en presencia de dosis bajas de Ritonavir, suelen alcanzarse en 2,5 - 4,0 horas.

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa del Darunavir en presencia de una dosis baja de Ritonavir es un 30% menor que cuando se administra con comida, por lo cual los comprimidos deben tomarse con Ritonavir y con alimentos, sin influir el tipo de alimento.

DRV se une a las proteínas plasmáticas en una proporción aproximada del 95%, sobre todo a la glucoproteína α 1-ácida (GAA) del plasma; después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de Darunavir solo, fue $88,1 \pm 59,0$ L (Media \pm SD) y aumentó a $131 \pm 49,9$ L (Media \pm SD) en presencia de 100mg de Ritonavir dos veces al día.

Después de una dosis de 400/100mg de DRV/r, aproximadamente 79,5% y 13,9% de la cantidad administrada se recupera en las heces y en la orina respectivamente. Aproximadamente 41,2% y 7,7% de la dosis recuperada en las heces y en la orina respectivamente, correspondieron a Darunavir intacto.

Los aclaramientos intravenosos de Darunavir solo (150mg) y en presencia de dosis bajas de Ritonavir son de 32,8 L/hora y 5,9 L/hora, respectivamente. La semivida de eliminación de Darunavir es de aproximadamente 15 horas cuando se combina con Ritonavir.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 25 de junio de 2020.