

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Darunavir Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Darunavir Krka 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Darunavir Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene 400 mg de darunavir.

### Darunavir Krka 800 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene 800 mg de darunavir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

### Darunavir Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color marrón amarillento, ovales, biconvexos, grabados con una marca S1 en un lado. Dimensiones del comprimido: 17 x 8,5 mm.

### Darunavir Krka 800 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color rojo parduzco, ovales, biconvexos, grabados con una marca S3 en un lado. Dimensiones del comprimido: 20 x 10 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Darunavir Krka, co-administrado con dosis bajas de ritonavir está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Darunavir Krka, 400 mg y 800 mg, se puede utilizar para proporcionar regímenes de dosis adecuados para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años y al menos 40 kg de peso corporal que son:

- naïve al tratamiento antirretroviral (TAR) (ver sección 4.2).
- previamente tratados con medicamentos ARV sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAM) y que tienen ARN del VIH-1 en plasma <100.000 copias/ml y recuento de células CD4 +  $\geq$  100 células x  $10^6$ /L. A la hora de decidir iniciar el tratamiento con darunavir en pacientes previamente tratados con TAR, las pruebas genotípicas deben guiar el uso de darunavir (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la

infección por el VIH. Una vez se inicie el tratamiento con darunavir, se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpan el tratamiento sin consultar con su médico.

El perfil de interacción de darunavir depende de si ritonavir es usado como potenciador farmacocinético. Darunavir puede tener diferentes contraindicaciones y recomendaciones con medicamentos concomitantes dependiendo de si el compuesto es potenciado con ritonavir (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

#### Posología

Darunavir Krka se debe administrar siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Se debe consultar la ficha técnica de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con darunavir.

Este producto médico solo está disponible en comprimidos recubiertos con película y, por lo tanto, no es adecuado para pacientes que no pueden tragar comprimidos intactos, por ejemplo, niños pequeños. Para el uso en estos pacientes, se deben verificar las formulaciones más adecuadas que contienen darunavir para determinar su disponibilidad.

#### *Pacientes adultos sin tratamiento ARV previo (naïve)*

La pauta posológica recomendada es 800 mg una vez al día tomada con 100 mg de ritonavir una vez al día tomada con comida. Darunavir Krka 400 mg y 800 mg comprimidos pueden usarse para elaborar la dosis de 800 mg una vez al día.

#### *Pacientes adultos previamente tratados con TAR*

Las dos pautas posológicas recomendadas son los siguientes:

- En pacientes con experiencia en TAR sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAM) \*, con una carga viral plasmática VIH-1  $<100\,000$  copias/ml y un recuento de células CD4+  $\geq 100$  células  $\times 10^6/L$  (ver sección 4.1) se puede usar una dosis de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día tomado con alimentos. Darunavir Krka 400 mg y 800 mg comprimidos pueden usarse para elaborar el régimen de 800 mg una vez al día.
- En todos los demás pacientes previamente tratados con TAR o cuando la prueba genotípica para VIH-1 no está disponible, la dosis de la pauta posológica recomendada es de 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día tomados con alimentos. Consulte el Resumen de las Características del Producto de Darunavir Krka 600 mg comprimidos.

\* Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

#### *Pacientes pediátricos naïve al tratamiento ARV (de entre 3 a 17 años de edad y al menos 40 kilogramos de peso)*

La pauta posológica recomendada es de 800 mg una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día con alimentos.

#### *Pacientes pediátricos previamente tratados con TAR (de 3 a 17 años de edad y pesando al menos 40 kg)*

La pauta posológica recomendada es como sigue:

- Se puede usar una pauta posológica de 800 mg una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día tomada con alimento en pacientes previamente tratados con medicamentos ARV sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)\*, con una carga viral  $< 100.000$  copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+  $\geq 100$  células  $\times 10^6/L$  (ver sección 4.1). Se pueden utilizar los comprimidos de Darunavir Krka 400 mg y 800 mg para obtener la dosis de 800 mg una vez al día. No se ha establecido la dosis de otros potenciadores farmacocinéticos que deban utilizarse con darunavir en niños menores de 12 años.
- En todos los otros pacientes previamente tratados con medicamentos ARV o cuando la

prueba genotípica no está disponible, la pauta posológica recomendada se describe en el Resumen de las Características del Producto de Darunavir Krka 600 mg.

\* Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

#### *Recomendación sobre dosis omitidas*

Si se omite una dosis diaria de darunavir y/o ritonavir dentro de las 12 horas del momento en que generalmente se toma, se debe indicar a los pacientes que tomen la dosis recetada de darunavir y ritonavir con alimentos tan pronto como sea posible. Si han pasado más de 12 horas después del momento en que generalmente se toma, la dosis omitida no debe tomarse y el paciente debe reanudar el programa de dosificación habitual.

Esta recomendación está basada en la semivida de darunavir en presencia de ritonavir y el intervalo de dosificación recomendado de aproximadamente 24 horas.

Si un paciente vomita en las 4 horas posteriores a la toma del medicamento, debe tomar otra dosis de Darunavir Krka con ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si un paciente vomita cuando han transcurrido más de 4 horas desde que tomó el medicamento, no es necesario que tome otra dosis de Darunavir Krka con ritonavir hasta la siguiente hora de administración prevista habitual.

#### Poblaciones especiales

##### *Población de edad avanzada*

En esta población la información disponible es limitada, y por lo tanto, darunavir se debe usar con precaución en este grupo de edad (ver secciones 4.4 y 5.2).

##### *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, 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 a darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por lo tanto, no se debe usar darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No es preciso ajustar las dosis de darunavir/ritonavir en los pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

Darunavir Krka no se debe de utilizar en niños

- por debajo de los 3 años de edad, debido a problemas de seguridad (ver secciones 4.4 y 5.3), o
- con un peso menor a 15 kg de peso corporal, dado que no se ha utilizado la dosis para esta población en un número suficiente de pacientes (ver sección 5.1).

Para obtener las recomendaciones de dosis en niños, consulte el Resumen de las Características del Producto de Darunavir Krka comprimidos de 600 mg.

#### *Embarazo y posparto*

No se requiere ajuste de dosis de darunavir/ritonavir durante el embarazo y posparto.

Darunavir/ritonavir a se debe utilizar durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.2).

El tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg durante el embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir (ver secciones 4.4 y 5.2). Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con

darunavir/cobicistat durante el embarazo y las mujeres que se quedan embarazadas durante el tratamiento con darunavir/cobicistat se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.4 y 4.6). Darunavir/ritonavir se pueden considerar como una alternativa.

#### Forma de administración

Se indicará a los pacientes que tomen darunavir con dosis bajas de ritonavir como máximo 30 minutos después de terminar una comida. El tipo de alimento no afecta a la exposición a darunavir (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

Tratamiento concomitante con cualquiera de los siguientes medicamentos dado que se esperan descensos en las concentraciones plasmáticas de darunavir, ritonavir y cobicistat y la posible pérdida de efecto terapéutico (ver secciones 4.4 y 4.5).

Aplicable a darunavir potenciado con ritonavir o cobicistat:

- La combinación del producto lopinavir/ritonavir (ver sección 4.5).
- Los inductores potentes del CYP3A, rifampicina y medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Se prevé que la administración de forma conjunta reduce las concentraciones plasmáticas de darunavir, ritonavir y cobicistat, lo cual podría conducir a una pérdida del efecto terapéutico y a un posible desarrollo de resistencia (ver secciones 4.4 y 4.5)

Aplicable a darunavir potenciado con cobicistat, no cuando está potenciado con ritonavir:

- Darunavir potenciado con cobicistat es más sensible a la inducción del CYP3A que darunavir potenciado con ritonavir. El uso concomitante con inductores potentes de CYP3A está contraindicado, dado que éstos pueden reducir la exposición a cobicistat y darunavir conduciendo a una pérdida del efecto terapéutico.  
Los inductores potentes de CYP3A incluyen p. ej., carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (ver secciones 4.4 y 4.5).

Darunavir potenciado con ritonavir o cobicistat inhibe la eliminación de principios activos cuya eliminación depende en gran medida de CYP3A, lo cual conlleva a un aumento en la exposición de aquellos medicamentos administrados conjuntamente. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con este tipo de medicamentos en los que concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir efectos graves y/o potencialmente mortales está contraindicada (aplica a darunavir potenciado con ritonavir o cobicistat). Estos principios activos incluyen p.ej.:

- alfuzosina
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- colchicina cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver sección 4.5)
- derivados del cornezuelo de centeno (p.ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindole (ver sección 4.5)
- triazolam, midazolam administrado por vía oral (se debe tener precaución cuando se administre midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5)

- sildenafilo - cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, avanafil
- simvastatina, lovastatina y lomitapida (ver sección 4.5)
- ticagrelor (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Darunavir se debe administrar siempre por vía oral con cobicistat o bajas dosis de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 5.2). La Ficha Técnica de cobicistat o ritonavir según aplique, debe por tanto ser consultada antes de iniciar el tratamiento con darunavir.

El incremento de la dosis de ritonavir por encima de lo recomendado en la sección 4.2, no modificó significativamente las concentraciones de darunavir. Por lo tanto, no se recomienda variar la dosis de cobicistat o ritonavir.

Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína  $\alpha_1$ -ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína  $\alpha_1$ -ácido (ver sección 4.5).

##### Pacientes previamente tratados con TAR – administración una vez al día

Darunavir Krka utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no se debería usar en pacientes con una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs) o con una carga viral  $\geq 100.000$  copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+  $< 100$  células  $\times 10^6/L$  (ver sección 4.2). No se han estudiado en esta población las combinaciones con otros tratamientos de base optimizados (TBOs) aparte de las combinaciones con  $\geq 2$  ITIANs. La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada (ver sección 5.1).

##### Población pediátrica

No se recomienda el uso de darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o que pesan menos de 15 kilogramos de peso (ver secciones 4.2 y 5.3).

##### Embarazo

Se debe utilizar darunavir/ritonavir durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo.

Se debe tener precaución en las mujeres embarazadas que tomen medicamentos concomitantes que puedan provocar mayor descenso en la exposición a darunavir (ver las secciones 4.5 y 5.2).

Se ha demostrado que el tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día durante el segundo y tercer trimestre de embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir, con un descenso de aproximadamente el 90 % de los niveles de  $C_{min}$  (ver sección 5.2). Al reducirse el nivel de cobicistat, la potenciación puede no ser suficiente. La sustancial reducción de la exposición a darunavir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión maternofilial de la infección por el VIH. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con darunavir/cobicistat durante el embarazo y las mujeres que se quedan embarazadas durante el tratamiento con darunavir/cobicistat se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.2 y 4.6). Darunavir administrado con dosis bajas de ritonavir se puede considerar como una alternativa.

### Población de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre el uso de darunavir en pacientes de 65 años o más, por lo que la administración de darunavir a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la frecuencia mayor de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Erupciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se han notificado en el 0,4% de los pacientes erupciones cutáneas graves, que pueden venir acompañadas de fiebre y/o elevación de las transaminasas. En raras ocasiones (< 0,1%), se han notificado DRESS (Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia) y Síndrome de Stevens-Johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada durante el periodo de poscomercialización. El tratamiento con darunavir debe ser interrumpido inmediatamente si aparecen signos o síntomas de erupción cutánea grave. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

La erupción ocurre más frecuentemente en pacientes previamente tratados que reciben una pauta terapéutica consistente en darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir (ver sección 4.8).

Darunavir contiene una molécula sulfonamida. Darunavir se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

### Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) al administrar darunavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se notificó hepatitis en el 0,5% de los pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral en combinación con darunavir/ritonavir. En pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica B o C, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática incluyendo reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte la información relevante de estos medicamentos.

Previamente al inicio de la terapia con darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se deben llevar a cabo las pruebas de laboratorio adecuadas y los pacientes deben, asimismo ser monitorizados durante el tratamiento.

Se debe considerar la monitorización del aumento de aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) en aquellos pacientes con enfermedades crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir.

Si tiene lugar cualquier prueba o evidencia en la que surja una nueva disfunción hepática o haya un empeoramiento de la misma (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

### Pacientes con enfermedades concomitantes

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de darunavir en pacientes con enfermedades hepáticas graves subyacentes, por lo tanto, darunavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres de darunavir, se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología de darunavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Tanto darunavir como ritonavir presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Por lo tanto, para estos pacientes no se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología (ver secciones 4.2 y 5.2). No se ha estudiado cobicistat en pacientes sometidos a diálisis, por lo tanto, no se puede hacer una recomendación del uso de darunavir/cobicistat en estos pacientes (ver sección 4.2).

Cobicistat disminuye el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. Esto se debe tener en consideración si se administra darunavir con cobicistat a pacientes en los cuales el aclaramiento estimado de creatinina se utiliza para ajustar la dosis de los medicamentos administrado de forma conjunta (ver sección 4.2 y Ficha Técnica de cobicistat).

Actualmente no hay datos adecuados para determinar si la administración de forma conjunta de tenofovir disoproxil y cobicistat está asociada a un mayor riesgo de reacciones adversas renales en comparación con tratamientos que incluyen tenofovir disoproxil sin cobicistat.

#### *Pacientes hemofílicos*

Se ha descrito un incremento de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, la administración de IPs se mantuvo o se reinició, si se había interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque el mecanismo de acción no se ha dilucidado. Así pues, debe informarse a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un incremento de las hemorragias.

#### *Peso y parámetros metabólicos*

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Osteonecrosis

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticosteroideos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe indicarse a los pacientes que acuden a un servicio de atención sanitaria en caso de padecer dolores y molestias, rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse.

#### Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Cuando se inicia un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos

oportunistas asintomáticos o latentes, y provocar situaciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido previamente como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando se considere necesario. Además, en ensayos clínicos con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, se ha observado la reactivación de herpes simplex y herpes zóster.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

#### Interacciones con otros medicamentos

Varios de los estudios de interacción han sido realizados con darunavir a dosis más bajas de las recomendadas. Por tanto, los efectos sobre los medicamentos concomitantes pueden estar subestimados y puede estar indicada la monitorización clínica de la seguridad. Para más detalles de interacciones con otros medicamentos ver sección 4.5.

#### *Potenciador farmacocinético y medicación concomitante*

Darunavir tiene diferentes perfiles de interacción dependiendo de si el compuesto es potenciado con ritonavir o cobicistat:

- Darunavir potenciado con cobicistat es más sensible a la inducción del CYP3A: por lo tanto, el uso concomitante de darunavir/cobicistat e inductores potentes de CYP3A está contraindicado (ver secciones 4.3), y el uso concomitante con un inductor de CYP3A leve a moderado no está recomendado (ver sección 4.5). El uso concomitante de darunavir/ritonavir y darunavir/cobicistat con lopinavir/ritonavir, rifampicina y medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*, está contraindicado (ver sección 4.5).
- A diferencia de ritonavir, cobicistat no tiene efecto inductor sobre las enzimas o proteínas transportadoras (ver sección 4.5). Si se cambia el potenciador de ritonavir a cobicistat, se requiere precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento con darunavir/cobicistat, particularmente si la dosis de cualquiera de los medicamentos administrados de forma concomitante ha sido titulada o ajustada durante el uso de ritonavir como potenciador. En estos casos puede ser necesaria una reducción de la dosis del medicamento concomitante.

Efavirenz en combinación con darunavir potenciado puede dar como resultado una  $C_{min}$  de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir, la pauta posológica que se debe usar es darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Ver ficha técnica de Darunavir Krka 600 mg comprimidos (ver sección 4.5).

En pacientes tratados con colchicina e inhibidores fuertes del CYP3A y de la glicoproteína P (gp-P; ver secciones 4.3 y 4.5), se han notificado interacciones con medicamentos, letales y potencialmente mortales.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El perfil de interacción de darunavir puede variar dependiendo de si se usa ritonavir o cobicistat. Las recomendaciones dadas para el uso concomitante de darunavir y otros medicamentos pueden por lo tanto diferir dependiendo de si darunavir es potenciado con ritonavir o cobicistat (ver secciones 4.3 y 4.4), y se requiere también precaución desde el primer momento de tratamiento si cambia el potenciador farmacocinético de ritonavir a cobicistat (ver sección 4.4).

#### Medicamentos que afectan a la exposición de darunavir (ritonavir como potenciador)

Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción en las concentraciones plasmáticas de estos componentes y a consecuencia de esto, de darunavir, provocando la pérdida de efecto terapéutico y el posible desarrollo de resistencia (ver secciones 4.3 y 4.4). Los inductores de CYP3A que están contraindicados incluyen p. ej., rifampicina, hierba de San Juan y lopinavir.

La administración conjunta de darunavir y ritonavir con otros medicamentos que inhiben el CYP3A pueden disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual provocaría un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. No se recomienda la administración conjunta con los inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe tener precaución con las interacciones que están descritas en la siguiente tabla de interacción (p. ej. indinavir, antimicóticos azólicos como clotrimazol).

Medicamentos que afectan a la exposición de darunavir (cobicistat usado como potenciador farmacocinético)

Darunavir y cobicistat se metabolizan a través de CYP3A, y la administración de forma conjunta con inductores del CYP3A puede por tanto resultar en una exposición plasmática subterapéutica a darunavir. Darunavir potenciado con cobicistat es más sensible a la inducción del CYP3A que darunavir potenciado con ritonavir: está contraindicada la administración de forma conjunta de darunavir/cobicistat con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A (p.ej., hierba de San Juan, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína) (ver sección 4.3). No está recomendada la administración de forma conjunta de darunavir/cobicistat con inductores del CYP3A leves a moderados (p. ej., efavirenz, etravirina, nevirapina, fluticasona, y bosentán) (ver la siguiente tabla de interacción).

Para la administración de forma conjunta con inhibidores fuertes del CYP3A4, se aplican las mismas recomendaciones independientemente de si darunavir es potenciado con ritonavir o con cobicistat (ver sección de arriba).

Medicamentos que pueden estar afectados por darunavir potenciado con ritonavir

Darunavir y ritonavir son inhibidores del CYP3A, CYP2D6 y gp-P. La administración concomitante de darunavir/ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía de CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por gp-P, puede aumentar la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas.

Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho) (ver sección 4.3).

La administración conjunta de darunavir potenciado con fármacos que tienen metabolito(s) activo(s) formados por el CYP3A puede provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de estos metabolito(s) activo(s), lo que potencialmente puede provocar la pérdida de su efecto terapéutico (ver la tabla de Interacciones más adelante).

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces la exposición sistémica a darunavir, cuando una dosis única de 600 mg de darunavir se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Por lo tanto, darunavir solo debe usarse en combinación con un potenciador farmacocinético (ver secciones 4.4 y 5.2).

Un ensayo clínico que asocia medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad del CYP2C9 y del CYP2C19 y una inhibición de la actividad del CYP2D6 en presencia de darunavir/ritonavir, que puede ser atribuido a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como la warfarina) y por el CYP2C19 (como metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Aunque el efecto sobre CYP2C8 sólo haya sido estudiado *in vitro*, la administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Ritonavir inhibe los transportadores de la glicoproteína-P, OATP1B1 y OATP1B3, y la administración de forma conjunta con substratos de estos transportadores puede provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de estos compuestos (p. ej., dabigatran etexilato, digoxina, estatinas y bosentán; ver la siguiente tabla de Interacción).

#### Medicamentos que pueden verse afectados por darunavir potenciado con cobicistat

Las recomendaciones para darunavir potenciado con ritonavir son similares a las recomendaciones para darunavir potenciado con cobicistat con respecto a los sustratos de CYP3A4, CYP2D6, glicoproteína P, OATP1B1 y OATP1B3 (ver contraindicaciones y recomendaciones presentadas en la sección anterior). Cobicistat 150 mg administrado con darunavir 800 mg una vez al día mejora los parámetros farmacocinéticos de darunavir de forma comparable a ritonavir (ver sección 5.2).

A diferencia del ritonavir, cobicistat no induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Para obtener más información sobre cobicistat, consulte la Ficha Técnica de cobicistat.

#### Tabla de interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado solamente en adultos.

Algunos de los estudios de interacción (indicados con # en la tabla siguiente) se han llevado a cabo con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con un diferente régimen de dosificación (ver sección 4.2 Posología). Por tanto, los efectos sobre los medicamentos concomitantes pueden estar subestimados y puede estar indicada la monitorización clínica o de la seguridad.

El perfil de interacción de darunavir depende de si se usa ritonavir o cobicistat como potenciador farmacocinético. Por lo tanto, darunavir puede tener diferentes recomendaciones para la medicación concomitante dependiendo de si el compuesto es potenciado con ritonavir o cobicistat. Ninguno de los estudios de interacción presentes en la tabla ha sido llevado a cabo con darunavir potenciado con cobicistat. Se aplican las mismas recomendaciones, a no ser que se indique específicamente. Para mayor información sobre cobicistat, consulte la Ficha Técnica de cobicistat.

La tabla siguiente recoge las interacciones entre darunavir/ritonavir y los antirretrovirales y medicamentos distintos de los antirretrovirales. La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la media del ratio geométrico, siendo dentro (↔), por debajo (↓) o superior (↑) del intervalo 80-125% (no determinado como "ND").

En la siguiente tabla se especifica el potenciador farmacocinético específico cuando las

recomendaciones difieren. Cuando la recomendación es la misma para darunavir cuando se administra de forma conjunta con una dosis baja de ritonavir o cobicistat, se utiliza el término “darunavir potenciado”.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamentosas no es completa y por lo tanto, se debe consultar en la ficha técnica de cada medicamento que se coadministre con darunavir la información relativa a la vía de metabolismo, a los mecanismos de interacción, potenciales riesgos, y acciones específicas que se deben llevar a cabo con la administración conjunta.

**Tabla 1. Interacciones y dosis recomendadas con otros medicamentos**

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Variación de la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración de forma conjunta
<b>ANTIRRETRÓVIRALES DEL VIH</b>		
<b><i>Inhibidores de la integrasa</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓22% dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓11% darunavir ↔* * Utilizando comparaciones cruzadas de estudios con datos previos farmacocinéticos	Darunavir potenciado y dolutegravir se pueden utilizar sin ajustes de dosis.
Raltegravir	Algunos de los estudios sugieren que raltegravir puede provocar una disminución ligera en las concentraciones plasmáticas de darunavir.	Hasta el momento el efecto de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente relevante. Darunavir potenciado se puede utilizar con raltegravir sin ajuste de dosis.
<b><i>Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i></b>		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C <sub>min</sub> ND didanosina C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	La combinación de darunavir potenciado y didanosina se puede utilizar sin ajustes de dosis. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío, es decir, 1 hora antes o 2 horas después de la administración de darunavir potenciado con alimentos
Tenofovir disoproxil 245 mg una vez al día <sup>†</sup>	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir a consecuencia del efecto sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales)	Puede estar indicado el control de la función renal cuando darunavir potenciado se administra en combinación con tenofovir disoproxil, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos. La administración de forma conjunta de darunavir con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. Consulte la sección 4.4 si el aclaramiento de creatinina se utiliza para ajustar la dosis de tenofovir disoproxil.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al díacuando se utiliza con darunavir potenciado.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	No se ha estudiado. Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás INTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, son fundamentalmente excretados renalmente, y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el CYP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y darunavir potenciado.	Darunavir potenciado administrado de forma conjunta se puede utilizar con estos INTIs sin ajustar la dosis. La administración de forma conjunta de darunavir con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. Consulte la sección 4.4 si el aclaramiento de creatinina se utiliza para ajustar la dosis de emtricitabina o lamivudina.
<b><i>Inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i></b>		
Efavirenz 600 mg una vez al día	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz como consecuencia de la inhibición del CYP3A) (↓ darunavir como consecuencia de la inducción del CYP3A)	Puede estar indicado el control clínico de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un aumento de la exposición a efavirenz, cuando darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se administra en combinación con efavirenz. Efavirenz en combinación con Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una C <sub>min</sub> de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, la pauta posológica que se debe usar es darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (ver sección 4.4). No se recomienda la administración de forma conjunta con darunavir administrado conjuntamente con cobicistat (ver sección 4.4).
Etravirina 100 mg dos veces al día	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirina C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y 200 mg dos veces al día de etravirina, se puede administrar sin ajustes de dosis.  No se recomienda la administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat (ver sección 4.4).

Nevirapina 200 mg dos veces al día	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapina C <sub>max</sub> ↑ 18% # darunavir: las concentraciones se mostraron en línea con los datos previos (↑ nevirapina como consecuencia de la inhibición del CYP3A)	La combinación de darunavir administrado junto con dosis bajas de ritonavir y nevirapina puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. No se recomienda la administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat (ver sección 4.4).
Rilpivirina 150 mg una vez al día	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirina C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir potenciado y rilpivirina, se puede utilizar sin ajustes de dosis.
<b><i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), sin coadministración adicional de dosis bajas de ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
Atazanavir 300 mg una vez al día	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ Atazanavir: comparación de atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día versus atazanavir 300 mg una vez al día en combinación con darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en combinación con atazanavir 300 mg una vez al día.	La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y atazanavir se puede administrar sin necesidad de ajustar la posología. Darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4 (ver sección 4.5).
Indinavir 800 mg dos veces al día	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ # darunavir AUC ↑ 24% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  Indinavir: comparación de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día versus indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dos veces al día darunavir: comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con indinavir 800 mg dos veces al día.	Cuando se utilice en combinación con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, puede precisarse el ajuste de la dosis de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en caso de intolerancia. Darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Saquinavir 1.000 mg dos veces al día	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18% saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 6% Saquinavir: comparación de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día versus saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con saquinavir 1.000 mg dos veces al día.	No se recomienda combinar darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir con saquinavir.  Darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4 (ver sección 4.5).
<b><i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), con administración de forma conjunta de dosis bajas de ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al Día	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% ‡ basado en valores de dosis no normalizados	Debido a una disminución en la exposición (AUC) de darunavir en un 40%, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, el uso concomitante de darunavir potenciado y la combinación de lopinavir/ritonavir está contraindicado (ver sección 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dos veces al día		
<b>ANTAGONISTAS DEL CCR5</b>		
Maraviroc 150 mg dos veces al día	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C <sub>min</sub> ND maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129% Las concentraciones de darunavir, ritonavir se mostraron en línea con los datos previos	La dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con darunavir potenciado.
<b>ANTAGONISTA <math>\alpha</math>1-ADRENORECEPTOR</b>		
Alfuzosina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta de darunavir potenciado y alfuzosina está contraindicada (ver sección 4.3).
<b>ANESTÉSICOS</b>		

Alfentanilo	No se ha estudiado. El metabolismo de alfentanilo es mediado vía CYP3A, y podría como tal ser inhibido por darunavir potenciado.	El uso concomitante de darunavir potenciado puede necesitar bajar la dosis de alfentanilo y requerir un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión respiratoria prolongada o retardada.
<b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS</b>		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos. (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6)	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda controlar la concentración terapéutica de estos antiarrítmicos cuando se administren simultáneamente con darunavir potenciado.
Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina		Darunavir potenciado administrado conjuntamente con amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina quinidina, o ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3)
Digoxina dosis única de 0,4 mg	digoxina AUC ↑ 61% digoxina Cmin ND digoxina Cmax ↑ 29% (↑ digoxina, posiblemente como consecuencia de la inhibición de la glicoproteína P)	Puesto que la digoxina posee un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis de digoxina más baja posible en caso de pacientes que toman tratamiento con darunavir potenciado. La dosis de digoxina deberá ajustarse con precisión para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto.
<b>ANTIBIÓTICOS</b>		
Clarithromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina Cmin ↑ 174% claritromicina Cmax ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir Cmin ↑ 1% #darunavir Cmax ↓ 17% Las concentraciones del metabolito 14- OH-clarithromicina fueron indetectables en combinación con darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina como consecuencia de la inhibición del CYP3A y, posiblemente de la glicoproteína P)	Se debe tener precaución cuando claritromicina se combina con darunavir potenciado.  En los pacientes con insuficiencia renal se debe consultar la dosis recomendada en la Ficha Técnica de claritromicina.
<b>ANTICOAGULANTE/INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA</b>		
Apixabán Rivaroxabán	No se ha estudiado. La administración de forma conjunta de darunavir potenciado con estos anticoagulantes puede aumentar las concentraciones del anticoagulante. (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P)	No se recomienda el uso de darunavir potenciado con un anticoagulante oral directo (ACOD) que es metabolizado por CYP3A4 y transportado por gp-P, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Dabigatrán etexilato Edoxabán	<p>dabigatrán etexilato (150 mg):  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dosis única:</u>  dabigatrán AUC ↑ 72%  dabigatrán C<sub>max</sub> ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día:</u>  dabigatrán AUC ↑ 18%  dabigatrán C<sub>max</sub> ↑ 22%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dosis única:</u>  dabigatrán AUC ↑ 164%  dabigatrán C<sub>max</sub> ↑ 164%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día:</u>  dabigatrán AUC ↑ 88%  dabigatrán C<sub>max</sub> ↑ 99%</p>	<p>Darunavir/ritonavir:  Se debe considerar la monitorización clínica y/o la reducción de la dosis del ACOD cuando se administra junto con darunavir/rtv un ACOD transportado por la gp P pero no metabolizado por el CYP3A4, incluido dabigatrán etexilato y edoxabán.</p> <p>Darunavir/cobicistat:  Se requiere monitorización clínica y reducción de la dosis cuando se administra junto con darunavir/cobi un ACOD transportado por gp P pero no metabolizado por CYP3A4, incluidos dabigatrán etexilato y edoxabán.</p> <p>La administración concomitante de darunavir potenciado con ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
Ticagrelor	En base a consideraciones teóricas, la administración conjunta de darunavir potenciado con ticagrelor puede aumentar las concentraciones de ticagrelor (inhibición de CYP3A y/o glicoproteína P).	
Clopidogrel	No se ha estudiado. Se espera que la administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado disminuya las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.	<p>No se recomienda la administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado.</p> <p>Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (por ejemplo prasugrel).</p>
Warfarina	No se ha estudiado. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir potenciado.	<p>Se debería controlar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con darunavir potenciado.</p>
<b>ANTIEPILEPTICOS</b>		
Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado. Se prevé que fenobarbital y fenitoína provoquen un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir y su potenciador. (dado que son inductores de las enzimas CYP450)	<p>Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos.</p> <p>El uso de estos medicamentos con darunavir/cobicistat está contraindicado (ver sección 4.3).</p>

Carbamazepina 200 mg dos veces al día	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina Cmin ↑ 54% carbamazepina Cmax ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↓ 15% darunavir Cmax ↔	No se recomienda ningún ajuste de dosis para darunavir/ritonavir. Si es necesario combinar darunavir/ritonavir y carbamazepina, se debe vigilar a los pacientes debido a la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con la carbamazepina. Se deben vigilar las concentraciones de carbamazepina y ajustar su dosis para conseguir una respuesta adecuada. Dependiendo de los hallazgos, es posible que la dosis de carbamazepina en presencia de darunavir/ritonavir tenga que reducirse de un 25% a un 50%. El uso de carbamazepina con darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat está contraindicado (ver sección 4.3).
Clonazepam	No se ha estudiado. La administración concomitante de Darunavir potenciado y clonazepam podría aumentar la concentración de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	No se ha estudiado. La administración concomitante de Darunavir potenciado con clonazepam podría aumentar la concentración de clonazepam. (inhibición de CYP3A)
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Paroxetina 20 mg una vez al día	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina Cmin ↓ 37% paroxetina Cmax ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir Cmin ↔ # darunavir Cmax ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina Cmin ↓ 49% sertralina Cmax ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir Cmin ↓ 6% # darunavir Cmax ↔	Si los antidepresivos se administran junto con darunavir potenciado, la aproximación recomendada es un ajuste de la dosis del antidepresivo en base a una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Además, en los pacientes con una dosis estable de estos antidepresivos que inician tratamiento con darunavir potenciado se debe vigilar la respuesta del antidepresivo.
Sertralina 50 mg una vez al día	A diferencia de estos datos con darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A).  El uso concomitante de darunavir potenciado y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones de los antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre conjuntamente Darunavir potenciado con estos antidepresivos y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona		
<b>ANTIDIABÉTICOS</b>		

Metformina	No se ha estudiado. Se espera que en base a consideraciones teóricas darunavir administrado conjuntamente con cobicistat aumente las concentraciones plasmáticas de metformina. (inhibición MATE1)	Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes y ajuste de la dosis de metformina en pacientes que estén tomando darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat (no aplica para darunavir) administrado de forma conjunta con ritonavir)
<b>ANTIEMÉTICOS</b>		
Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con darunavir potenciado está contraindicada.
<b>ANTIMICÓTICOS</b>		
Voriconazol	No se ha estudiado. Ritonavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol (inducción de las enzimas CYP450) Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir cuando se administra de forma conjunta darunavir administrado conjuntamente con cobicistat (inhibición de las enzimas CYP450)	Voriconazol no se debe combinar con darunavir potenciado, a menos, que el balance beneficio-riesgo justifique el empleo de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	No se ha estudiado. Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antimicótico y posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de darunavir. (inhibición de CYP3A y/o gp-P)	Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.
Clotrimazol	No se ha estudiado. El uso sistémico concomitante de clotrimazol y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o clotrimazol. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (a partir de un modelo de farmacocinética poblacional)	
<b>MEDICAMENTOS ANTIGOTA</b>		
Colchicina	No se ha estudiado. El uso concomitante de colchicina y darunavir potenciado puede aumentar la exposición a colchicina. (inhibición del CYP3A y/o gp-P)	Si se requiere administrar darunavir potenciado en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción del tratamiento con colchicina. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, el uso de colchicina con darunavir potenciado está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b>ANTIMALÁRICOS</b>		

Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	artemeter AUC ↓ 16% artemeter $C_{min} \leftrightarrow$ artemeter $C_{max} \downarrow 18\%$ dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina $C_{min} \leftrightarrow$ dihidroartemisinina $C_{max} \downarrow 18\%$ lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina $C_{min} \uparrow 126\%$ lumefantrina $C_{max} \uparrow 65\%$ darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min} \downarrow 13\%$ darunavir $C_{max} \leftrightarrow$	La combinación de darunavir potenciado y artemeter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina Rifapentina	No se ha estudiado. Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa con dosis bajas de ritonavir, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	La combinación de rifapentina y darunavir potenciado no está recomendada. La combinación de rifampicina y darunavir potenciado está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifabutina 150 mg en días alternos	rifabutina AUC <sup>**</sup> ↑ 55% rifabutina $C_{min}^{**} \uparrow ND$ rifabutina $C_{max}^{**} \leftrightarrow$ darunavir AUC ↑ 53% darunavir $C_{min} \uparrow 8\%$ darunavir $C_{max} \uparrow 39\%$ ** suma de los grupos activos de rifabutina (medicamento original + 25-O-desacetyl metabolito) En el estudio de interacción se observó una exposición sistémica diaria comparable para rifabutina entre el tratamiento de 300 mg una vez al día en monoterapia y el de 150 mg en días alternos en combinación con darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un aumento de unas 10 veces en la exposición diaria al metabolito activo 25-O-desacetyl rifabutina. Además, el AUC de la suma de los grupos activos de la rifabutina (medicamento original + 25-O-desacetyl metabolito) aumentó 1,6 veces, mientras que la $C_{max}$ seguía siendo comparable. No hay datos de comparación de la dosis de referencia con una dosis diaria de rifabutina de 150 mg. (Rifabutina es un inductor y sustrato de	En pacientes que reciben la combinación con darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir, se justifica una reducción de la dosis de rifabutina del 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (p. ej. rifabutina 150 mg en días alternos) y una mayor supervisión de las reacciones adversas relacionadas con rifabutina. En caso de problemas de seguridad, se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y/o la supervisión de los niveles de rifabutina. Se deben tener en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH. Basado en el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir, este aumento en la exposición a darunavir en presencia de rifabutina, no justifica un ajuste de dosis para darunavir/ritonavir. En base al modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% se

	CYP3A). Se observó un aumento de la exposición sistémica a darunavir cuando se administró DARUNAVIR junto con 100 mg de ritonavir y rifabutina (150 mg en días alternos).	aplica también si los pacientes reciben rifabutina en dosis distintas a 300 mg/día. La administración de forma conjunta de darunavir con cobicistat y rifabutina no está recomendada.
<b>ANTINEOPLÁSICOS</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina  Everolímus Irinotecán	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que darunavir potenciado, con la consiguiente posibilidad de que aumenten los acontecimientos adversos asociados a estos agentes. Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos medicamentos con darunavir potenciado.  No se recomienda el uso concomitante de everolímus o irinotecán y darunavir potenciado.
<b>ANTIPSICÓTICOS/NEUROLEPTICOS</b>		
Quetiapina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante de darunavir potenciado y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma (ver sección 4.3).
Perfenazina Risperidona Tioridazina  Lurasidona Pimozida Sertindole	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o gp-P)	Puede ser necesaria una reducción de la dosis para estos medicamentos cuando se administren de forma conjunta con darunavir potenciado.  Está contraindicada la administración concomitante de darunavir potenciado y lurasidona, pimozida o sertindole (ver sección 4.3).
<b>β-BLOQUEANTES</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos β- bloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con β-bloqueantes. Se debe considerar reducir la dosis del β-bloqueante.
<b>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO</b>		

Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	No se ha estudiado. Se prevé que darunavir potenciado haga aumentar las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio. (inhibición del CYP3A y/o CYP2D6)	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con darunavir potenciado.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	<p>Fluticasona: en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona inhalada o administrado por vía intranasal se han informado casos de efectos corticosteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición a fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.</p> <p>Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden estar aumentadas cuando se administran conjuntamente con darunavir potenciado, dando lugar a concentraciones de cortisol en suero reducidas.</p>	<p>El uso concomitante de darunavir potenciado y corticosteroides (todas las vías de administración) que se metabolizan por CYP3A puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides.</p> <p>Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona de forma particular para un uso a largo plazo.</p>
Dexametasona (por vía sistémica)	No se ha estudiado. La dexametasona puede provocar un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir. (inducción del CYP3A)	La combinación de dexametasona por vía sistémica y darunavir potenciado se debe usar con precaución.
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA</b>		
Bosentán	No se ha estudiado. El uso concomitante de bosentán y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán. Se espera que bosentán reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o su fármacopotenciador. (inducción de CYP3A)	<p>Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentán cuando se administra de forma concomitante con darunavir y dosis bajas de ritonavir.</p> <p>La administración de forma conjunta de darunavir administrado con cobicistat y bosentán no está recomendada.</p>

<b>VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa NS3-4A</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir potenciado puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de CYP3A y OATP1B)	El uso concomitante de darunavir potenciado y elbasvir/grazoprevir está contraindicado (ver sección 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Con base en consideraciones teóricas, darunavir potenciado puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la administración conjunta de darunavir potenciado con glecaprevir/pibrentasvir.
<b>PRODUCTOS DE FITOTERAPIA</b>		
Hipérico o Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	No se ha estudiado. Se prevé que el hipérico o hierba de San Juan produzca un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir o de su potenciador farmacocinético. (inducción del CYP450)	Darunavir potenciado administrado de forma conjunta no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (ver sección 4.3). Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales. La exposición a darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el tratamiento con la hierba de San Juan.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
Lovastatina Simvastatina	No se ha estudiado. Se espera que las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina aumenten notablemente en combinación con darunavir potenciado. (inhibición del CYP3A)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía incluyendo rabdomiolisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de darunavir potenciado con lovastatina y simvastatina (ver sección 4.3).
Atorvastatina 10 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↑ 3-4 veces atorvastatina C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 veces atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ ≈2 veces # darunavir/ ritonavir  atorvastatina AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Si se desea administrar atorvastatina junto a darunavir potenciado, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.
Pravastatina dosis única de 40 mg	pravastatina AUC ↑ 81%¶ pravastatina C <sub>min</sub> ND pravastatina C <sub>max</sub> ↑ 63% ¶ se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo limitado de sujetos	Cuando se requiera administrar de forma conjunta pravastatina con darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se

		monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	rosuvastatina AUC ↑ 48%    rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 144%       en base a datos publicados con darunavir/ritonavir  rosuvastatina AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> § con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
<b>OTROS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LÍPIDOS</b>		
Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir potenciado aumente la exposición a lomitapida cuando se administren conjuntamente. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2</b>		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir potenciado se puede administrar junto con antagonistas del receptor H2 sin ajustes de dosis.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No se ha estudiado. La exposición a estos inmunosupresores será incrementada cuando son administrados junto con darunavir potenciado. (inhibición CYP3A)	En caso de administrar de forma conjunta, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.
Everolímus		El uso concomitante de everolímus y darunavir potenciado no está recomendado.
<b>BETA AGONISTAS INHALADOS</b>		
Salmeterol	No se ha estudiado. El uso concomitante de salmeterol y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y darunavir potenciado. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIÁCEOS</b>		

Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadona C <sub>max</sub> ↓ 24%  Darunavir en combinación con cobicistat puede, por el contrario, aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona (ver Ficha Técnica del potenciador farmacocinético).	No se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se empieza a administrar de forma conjunta con darunavir potenciado. Sin embargo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administran concomitantemente durante un periodo más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg una vez al día	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>min</sub> ↔ buprenorfina C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C <sub>min</sub> ND naloxona C <sub>max</sub> ↔	No ha sido establecido la importancia clínica del aumento en los parámetros farmacocinéticos de la norbuprenorfina. Puede que no sea necesario el ajuste de dosis para buprenorfina cuando se coadministra con darunavir potenciado, pero se recomienda una cuidadosa supervisión clínica para los signos de toxicidad opiácea.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Basándose en consideraciones teóricas darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren de forma conjunta darunavir potenciado y estos analgésicos.
<b>ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS</b>		
Drospirenona etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día)	drospirenona AUC ↑ 58% <sup>ε</sup> drospirenona C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> drospirenona C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup> etinilestradiol AUC ↓ 30% <sup>ε</sup> etinilestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>ε</sup> ε con darunavir/cobicistat	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre darunavir de forma conjunta con un producto que contenga drospirenona, debido a la posibilidad de que se produzca hiperpotasemia.
Etinilestradiol Noretindrona 35 µg/1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretindrona AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindrona C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretindrona C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> β con darunavir/ritonavir	Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos estrogénicos en combinación con darunavir potenciado.  Los pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controladas clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.
<b>ANTAGONISTAS OPIOIDES</b>		
Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de darunavir potenciado y naloxegol está contraindicada.
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)</b>		

Para el tratamiento de la disfunción eréctil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	En un estudio de interacción <sup>#</sup> , se constató una exposición sistémica comparable a sildenafil tras una dosis única oral de 100 mg de sildenafil solo y de una dosis única oral de 25 mg de sildenafil administrado de forma conjunta con darunavir y dosis bajas de ritonavir.	La combinación de avanafil y darunavir potenciado está contraindicada (ver sección 4.3). La administración simultánea de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con darunavir potenciado se debe hacer con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de darunavir potenciado y sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafil no superiores a 10 mg en 72 horas.
Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil	No se ha estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y administrado de forma conjunta darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil. (inhibición de CYP3A)	No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar administrado de forma conjunta con darunavir potenciado. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síntope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de darunavir potenciado y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3). No se recomienda la coadministración de tadalafil con darunavir potenciado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
Omeprazol 20 mg una vez al día	# darunavir AUC ↔ # darunavir Cmin ↔ # darunavir Cmax ↔	Darunavir potenciado se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		

Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	No se ha estudiado. Los sedantes/hipnóticos son ampliamente metabolizados por el CYP3A. La administración de forma conjunta con darunavir potenciado puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos.	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos.
	Si darunavir potenciado se administra conjuntamente con midazolam parenteral, se puede producir un gran aumento en la concentración de esta benzodiacepina. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3-4 veces los niveles plasmáticos de midazolam.	Si darunavir potenciado se administra de forma conjunta con midazolam parenteral, se debe administrar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, que garantice una vigilancia médica estrecha del paciente y adecuado control médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento.
Midazolam (oral) Triazolam		Está contraindicado el uso de darunavir potenciado con triazolam o midazolam oral (ver sección 4.3)

#### TRATAMIENTO PARA LA EYACULACIÓN PRECOZ

Dapoxetina	No estudiado	La administración conjunta de darunavir potenciado con dapoxetina está contraindicada.
------------	--------------	--

#### MEDICAMENTOS UROLÓGICOS

Fesoterodina Solifenacina	No estudiado	Utilizar con precaución. Monitorizar las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina, puede ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina.
------------------------------	--------------	---

# Se han realizado estudios con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con una pauta posológica diferente (ver sección 4.2 Posología).

† En pacientes con VIH, no se han establecido la eficacia y seguridad del uso de darunavir con 100 mg de ritonavir y otros IP del VIH (p.ej., (fos) amprenavir y tipranavir). De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, por lo general no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa.

‡ El estudio se llevó a cabo con tenofovir disoproxil fumarato en dosis de 300 mg una vez al día

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

En general, cuando se decide utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y por tanto, reducir el riesgo de trasmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el resultado del embarazo con el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales, no han revelado efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el crecimiento

postnatal (ver sección 5.3).

Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir sólo debe usarse en el embarazo, si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

El tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg durante el embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir (ver sección 5.2), lo cual se puede asociar con un mayor riesgo de fracaso al tratamiento y un aumento del riesgo de transmisión del VIH al neonato. No se debe iniciar el tratamiento con darunavir/cobicistat durante el embarazo y las mujeres que se quedan embarazadas durante el tratamiento con darunavir/cobicistat se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Lactancia

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 que en dosis altas (1.000 mg/kg/día) provoca toxicidad en la cría.

Debido a poder producir reacciones adversas en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que no den el pecho a sus hijos si ellas reciben Darunavir Krka.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

#### Fertilidad

No se dispone de datos del efecto de darunavir sobre la fertilidad de los seres humanos. En ratas no se han observado efectos de darunavir sobre el apareamiento ni la fertilidad (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de darunavir en combinación con ritonavir o cobicistat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos pacientes describen mareos durante el tratamiento con darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat o dosis bajas de ritonavir u otro potenciador farmacocinético, hecho que conviene tener en cuenta al valorar la capacidad de una persona para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo clínico (N=2 613 en pacientes que han sido tratados previamente y que han iniciado el tratamiento con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día), el 51,3% de los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa. La duración total media del tratamiento para los sujetos fue de 95,3 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos y de forma espontánea son diarrea, náuseas, erupción, cefalea y vómitos. Las reacciones adversas más frecuentes de carácter grave son fallo renal agudo, infarto de miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y pirexia.

En el análisis a las 96 semanas, el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en pacientes *naïve*, fue semejante al observado en pacientes que habían sido previamente tratados con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, excepto por las náuseas, las cuales fueron observadas más frecuentemente en pacientes *naïve*. Se produjeron náuseas de intensidad leve. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en el análisis a las 192 semanas en pacientes *naïve* en los que la duración media de tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día fue de

162,5 semanas.

Durante el ensayo clínico de Fase III GS-US-216-130 con darunavir/cobicistat (N=313 pacientes *naïve* y previamente tratados), el 66,5 % de los pacientes presentaron al menos una reacción adversa. La duración media del tratamiento fue de 58,4 semanas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron diarrea (28 %), náuseas (23 %), y erupción (16 %). Las reacciones adversas graves son diabetes mellitus, hipersensibilidad (a la medicación), síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, erupción y vómitos.

Para información sobre cobicistat, consulte la Ficha Técnica de cobicistat.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por categorías según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen a continuación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### **Tabla 2. Reacciones adversas observadas con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos y poscomercialización.**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA Categoría de frecuencias	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
poco frecuente	herpes simple
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
rara	aumento del recuento de eosinófilos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
<i>Trastornos endocrinos</i>	
poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
frecuente	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
poco frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
frecuente	insomnio
poco frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
rara	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos

poco frecuente	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia
rara	síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
<i>Trastornos oculares</i>	
poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmia
rara	alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
poco frecuente	vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	
poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, taquicardia
rara	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	
poco frecuente	hipertensión, rubor
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
rara	rinorrea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
muy frecuente	diarrea
frecuente	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral
rara	estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua saburral
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
frecuente poco	aumento de la alanina aminotransferasa
frecuente	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de la transaminasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gamma-glutamil transferasa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
frecuente	Erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, erupción eritematosa y prurítica), prurito
poco frecuente	angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uña
rara	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión en la piel, xeroderma

frecuencia no conocida	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
rara	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
poco frecuente	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina sérica, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, condición anormal de orinar frecuente
rara	disminución del aclaramiento renal de la creatinina
rara	nefropatía por depósito de cristales <sup>§</sup>
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
frecuente poco	astenia, fatiga
frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
rara	escalofríos, sensación anormal, xerosis

<sup>§</sup> reacción adversa identificada durante la comercialización. Conforme a las directrices relativas al resumen de las características del producto (Revisión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de esta reacción adversa durante la comercialización se determinó utilizando la “Regla del 3”.

**Tabla 3. Reacciones adversas observadas con darunavir/cobicistat en pacientes adultos**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA Categoría de frecuencias	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
frecuente	(medicamento) hipersensibilidad
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
frecuente	anorexia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
frecuente	sueños anormales
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
muy frecuente	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
muy frecuente frecuente	diarrea, náuseas
poco frecuente	vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, aumento de las enzimas pancreáticas
no conocida	pancreatitis aguda
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	

frecuente	aumento de las enzimas hepáticas
poco frecuente	hepatitis*, hepatitis citolítica *
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
muy frecuente	erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, eritematoso, erupción prurítico, erupción generalizado, y dermatitis alérgica)
frecuente	angioedema, prurito, urticaria
rara	DRESS (hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos)*, síndrome de Stevens-Johnson*
frecuencia no conocida	necrólisis epidérmica tóxica*, pustulosis exantemática aguda generalizada*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
frecuente	mialgia
poco frecuente	osteonecrosis*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
rara	nefropatía por depósito de cristales* <sup>§</sup>
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
poco frecuente	ginecomastia*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
frecuente	fatiga
poco frecuente	astenia
<i>Investigaciones</i>	
frecuente	aumento de la creatinina en sangre

\* estas reacciones adversas al medicamento no se notificaron en la experiencia de ensayos clínicos con darunavir/cobicistat, pero se observó con el tratamiento con darunavir/ritonavir y podría esperarse con darunavir/cobicistat.

<sup>§</sup> reacción adversa identificada durante la comercialización. Conforme a las directrices relativas al resumen de las características del producto (Revisión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de esta reacción adversa durante la comercialización se determinó utilizando la "Regla del 3".

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### *Erupción*

En los ensayos clínicos, la erupción fue mayoritariamente de leve a moderada, a menudo apareciendo en las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la administración continua del medicamento. En casos de erupción cutánea grave, ver las advertencias en la sección 4.4. En un ensayo de un único grupo en el que se investigó darunavir 800 mg una vez al día en combinación con cobicistat 150 mg una vez al día y otros antirretrovirales, el 2,2 % de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a erupción.

Durante el programa de desarrollo clínico de raltegravir en pacientes previamente tratados, la erupción, independientemente de la causalidad fue observada más frecuentemente en tratamientos con darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir. La erupción considerada por el investigador como relacionado con el fármaco ocurrió a frecuencias similares. La frecuencia de erupción ajustada a la exposición (todo debido a causalidad) fue de 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR), respectivamente; y la erupción relacionado con el fármaco fue 2,4, 1,1 y 2,3 por 100 PYR, respectivamente. Las erupciones observadas en estudios clínicos fueron de leves a moderados en gravedad y no resultaron en una interrupción de la terapia (ver sección 4.4).

#### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

#### *Alteraciones musculoesqueléticas*

Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los INTIs, se han descrito elevaciones de la CPK, mialgias, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis.

Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado (TARC). Se desconoce la frecuencia de dicho trastorno (ver sección 4.4).

#### *Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune*

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC), en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

#### *Hemorragia en pacientes hemofílicos*

Se han notificado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que están recibiendo inhibidores de la proteasa antirretroviral (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

La evaluación de seguridad de darunavir con ritonavir en pacientes pediátricos se basa en el análisis de los datos de seguridad a 48 semanas de tres ensayos Fase II. Se evaluaron las siguientes poblaciones de pacientes (ver sección 5.1):

- 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con TAR de entre 6 a 17 años de edad y con un peso de al menos 20 kg, que recibieron comprimidos de darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
- 21 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con TAR de entre 3 a menos de 6 años de edad y con un peso entre 10 kg y menos de 20 kg (16 participantes con peso de 15 kg a menos de 20 kg) que recibieron suspensión oral de darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
- 12 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 naïve al tratamiento ARV de entre 12 a 17 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, que recibieron comprimidos de darunavir con dosis bajas de ritonavir una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 5.1).

En general, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta.

#### Otras poblaciones especiales

##### *Pacientes co-infectados por virus de hepatitis B y/o C*

Entre 1.968 pacientes previamente tratados que estaban recibiendo darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir 600/100 mg dos veces al día, 236 pacientes fueron co-infectados por hepatitis B o C. Los pacientes co-infectados tuvieron mayor probabilidad de tener elevados los niveles de las transaminasas hepáticas en la situación basal y durante el tratamiento, que aquellos que no tenían hepatitis viral crónica (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### 4.9 Sobredosis

Existe una experiencia limitada en relación con la sobredosis aguda de darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat o dosis bajas de ritonavir. Se han administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 3.200 mg de darunavir como solución oral sola y de hasta 1.600 mg de la formulación en comprimidos de darunavir en combinación con ritonavir, sin efectos sintomáticos adversos.

No hay un antídoto específico para la sobredosis de darunavir. El tratamiento de la sobredosis de darunavir consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. 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.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la proteasa, código ATC: J05AE10.

##### Mecanismo de acción

Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 ( $K_D$  de  $4,5 \times 10^{-12} M$ ). Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

##### Actividad antiviral *in vitro*

Darunavir es activo frente a las cepas de laboratorio y los aislamientos clínicos del VIH-1 y frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 en las líneas celulares T, las células mononucleares de la sangre periférica humana y los macrófagos/monocitos humanos infectados de forma aguda, con la mediana de los valores de concentraciones eficaces al 50% ( $CE_{50}$ ) que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demuestra actividad antiviral *in vitro* frente a una amplia gama de cepas primarias de los grupos M (A, B, C, D, E, F, G) y O del VIH-1, con valores  $CE_{50}$  entre < 0,1 y 4,3 nM.

Estos valores  $CE_{50}$  son muy inferiores a los límites de concentración tóxica celular de 50%, que oscilan entre 87  $\mu M$  y >100  $\mu M$ .

##### Resistencia

La selección *in vitro* de virus resistentes a darunavir de una cepa salvaje de VIH-1 fue muy larga (> 3 años). Los virus seleccionados no crecieron en presencia de concentraciones de darunavir superiores a 400 nM. Los virus seleccionados en esas condiciones y que mostraron una sensibilidad menor a darunavir (23-50 veces) contenían sustituciones de 2 a 4 aminoácidos en el gen de la proteasa. El descenso de la sensibilidad a darunavir en los virus emergentes en la selección experimental podría no ser explicada por las mutaciones emergentes de estas proteasas.

Los datos de los ensayos clínicos realizados en pacientes previamente tratados con TAR (el ensayo

*TITAN* y el análisis conjunto de los ensayos *POWER* 1, 2 y 3 y los ensayos *DUET* 1 y 2) mostraron que la respuesta virológica a darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir fue disminuyendo cuando basalmente estaban presentes 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V y L89V) o cuando estas mutaciones se desarrollaron durante el tratamiento.

El incremento del *fold change* en el valor  $CE_{50}$  (FC) de darunavir en la visita basal se asoció con la disminución de la respuesta virológica. Se identificaron puntos de corte inferior y superior de 10 y 40. Las cepas con *fold change* basal  $\leq 10$  son sensibles; las cepas con un *fold change* mayor de 10 a 40 desarrollaron una disminución de la sensibilidad; las cepas con *fold change*  $> 40$  son resistentes (ver Resultados clínicos).

Virus aislados de los pacientes tratados con DARUNAVIR/ritonavir 600/100 mg dos veces al día que experimentaron fracaso virológico por rebote que fueron sensibles a tipranavir en la visita basal permanecieron sensibles a tipranavir después del tratamiento en la enorme mayoría de los casos.

Los ratios más bajos de desarrollo de resistencia al virus VIH se observaron en los pacientes *naïve* tratados con TAR que son tratados por primera vez con darunavir en combinación con otros TAR.

La tabla siguiente muestra el desarrollo de mutaciones a la proteasa del VIH-1 y pérdida de sensibilidad a los inhibidores de la proteasa en fracasos virológicos en la variable de los ensayos *ARTEMIS*, *ODIN* y *TITAN*.

Tabla 4: Desarrollo de mutaciones a la proteasa del VIH-1 y pérdida de sensibilidad a los inhibidores de la proteasa en fracasos virológicos en la variable de los ensayos *ARTEMIS*, *ODIN* y *TITAN*

	ARTEMIS Semana 192	ODIN Semana 48		TITAN Semana 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg una vez al día N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg una vez al día N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día N=298
Número total de fracasos virológicos <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebotadores	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Pacientes nunca suprimidos	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Número de pacientes con fracaso virológico y genotipos pareados basales/ <i>endpoint</i> , desarrollando mutaciones <sup>b</sup> en el <i>endpoint</i> , n/N				
Mutaciones primarias (principales) en IP	0/43	1/60	0/42	6/28
IP RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Número de pacientes con fracaso virológico y fenotipos pareados basales/ <i>endpoint</i> , mostrando pérdida de sensibilidad a inhibidores de la proteasa en el <i>endpoint</i> comparado con el estado basal, n/N				
Inhibidores de proteasa (IP)				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22

tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25
<sup>a</sup>	algoritmo TLOVR no FV censurado basado en carga viral < 50 copias/ml, excepto en el ensayo <i>TITAN</i> (carga viral < 400 copias/ml)			
<sup>b</sup>	listados de mutaciones IAS-USA			

### Resistencia cruzada

El *fold change* de darunavir fue menor de 10 veces para el 90% de 3.309 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir, lo que demuestra que los virus resistentes a la mayor parte de los IPs siguen siendo sensibles a darunavir.

En los fracasos virológicos del ensayo *ARTEMIS* no se observó resistencia cruzada con los inhibidores de la proteasa. En los fracasos virológicos del ensayo GS-US-216-130 no se observó resistencia cruzada con otros inhibidores de la proteasa del VIH.

### Resultados clínicos

El efecto potenciador farmacocinético de otros potenciadores diferentes a ritonavir sobre darunavir fue evaluado en un estudio de fase I en sujetos sanos a los que se les administró darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg u otros potenciadores una vez al día. Los parámetros farmacocinéticos estables de darunavir fueron comparables cuando se potenciaron con ritonavir.

### Pacientes adultos

*Eficacia de darunavir 800 mg una vez al día administrado de forma conjunta con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes TAR-naïve*

La evidencia de eficacia de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día está basada en el análisis de los datos a 192 semanas del estudio *ARTEMIS*. Este estudio es un ensayo, aleatorizado, controlado y abierto en Fase III que evalúa el tratamiento antirretroviral en pacientes infectados con el VIH-1 que nunca han recibido fármacos antirretrovirales (*naïve*). En el estudio *ARTEMIS* se compara darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día (administrados dos veces al día o en un régimen de una vez al día). Ambos grupos se combinaron junto con un régimen de fondo establecido consistente en tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día y emtricitabina 200 mg una vez al día.

**Tabla 5: Datos de eficacia de los análisis a 48 semanas y a 96 semanas del estudio *ARTEMIS*:**

	ARTEMIS					
	Semana 48 <sup>a</sup>			Semana 96 <sup>b</sup>		
Resultados	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día N=346	Diferencia de tratamiento (95% IC de diferencia)	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día N=346	Diferencia de tratamiento (95% IC de diferencia)
VIH-1 ARN < 50 copias/ml <sup>c</sup> Todos los pacientes	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Con VIH-ARN basal < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>

Con VIH-ARN basal $\geq 100.000$	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Con recuento basal de linfocitos CD4+ $< 200$	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Con recuento basal de linfocitos CD4+ $\geq 200$	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Mediana de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal ( $\times 10^6/L$ ) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Datos basados en los análisis a la semana 48

<sup>b</sup> Datos basados en los análisis a la semana 96

<sup>c</sup> Imputaciones según algoritmo TLOVR

<sup>d</sup> Basado en una aproximación normal a la diferencia en % de respuesta

<sup>e</sup> No completar es una imputación de fracaso: los pacientes que interrumpieron antes de tiempo se imputan con un cambio igual a 0

La respuesta virológica de no-inferioridad al tratamiento darunavir/ritonavir, definida como el porcentaje de pacientes que alcanzan una carga viral menor de 50 copias/ml, fue demostrada (en el margen de no-inferioridad predefinido del 12%) tanto por Intención de Tratar (ITT) como por Protocolo (OP) en el análisis de 48 semanas. Estos resultados se confirmaron en los datos del análisis a 96 semanas de tratamiento en el ensayo *ARTEMIS*. Estos resultados de eficacia se mantuvieron a lo largo de 192 semanas de tratamiento en el estudio *ARTEMIS*.

*Eficacia de darunavir 800 mg una vez al día coadministrado con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes con experiencia en ART*

ODIN es un ensayo abierto, aleatorizado, de fase III que compara darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día versus darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en pacientes infectados con VIH-1 con pruebas de resistencia genotípica de cribado que no muestran RAM de darunavir (es decir, V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) y un ARN de detección de VIH -1  $> 1.000$  copias/ml. El análisis de eficacia se basa en 48 semanas de tratamiento (ver tabla a continuación). Ambos grupos utilizaron un régimen de fondo optimizado (OBR) de  $\geq 2$  NRTI.

**Tabla 6: Datos de eficacia del estudio ODIN.**

ODIN			
Resultados	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TBO N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N=296	Diferencia de tratamiento (95% IC de diferencia)
Carga viral $< 50$ copias/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Con una carga viral en el estado basal (copias/ml) $< 100.000$ $\geq 100.000$	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Con un recuento de linfocitos CD4+ en el estado basal ( $\times 10^6/L$ )			

$\geq 100$	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Con subtipo VIH-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Otro <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
cambio en la media del recuento de linfocitos CD4+ desde el estado basal ( $\times 10^6/L$ ) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Imputaciones según algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Basado en una aproximación normal de la diferencia en % de respuesta

<sup>c</sup> Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, y CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Diferencia en medias

<sup>e</sup> Imputaciones de la última observación llevada adelante

A las 48 semanas, la respuesta virológica, definida como el porcentaje de pacientes con el nivel de carga viral < 50 copias/ml, con tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día demostró ser no inferior (en el margen predefinido de no inferioridad de 12%) comparado a darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, tanto por los análisis por ITT como por protocolo (PP).

Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no se debería usar en pacientes con una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir o carga viral  $\geq 100.000$  copias/ml o recuento de linfocitos CD4+ < 100 células  $\times 10^6/L$  (ver sección 4.2 y 4.4). La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.

### Pacientes pediátricos

*Pacientes pediátricos naïve al tratamiento ARV de entre 12 a menos de 18 años de edad, y con un peso de al menos 40 kg*

**DIONE** es un ensayo abierto, Fase II que evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de darunavir con dosis bajas de ritonavir en 12 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 naïve al tratamiento ARV de entre 12 a menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 40 kg. Estos pacientes recibieron darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. La respuesta virológica fue definida como una disminución de la carga viral plasmática (ARN del VIH-1) de al menos 1,0 log<sub>10</sub> versus el valor basal.

**Tabla 7: Datos de eficacia del estudio DIONE.**

DIONE	
<i>Resultados en la semana 48</i>	darunavir/ritonavir N=12
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
porcentaje de cambio de CD4+ desde el valor basal <sup>b</sup>	14
cambio medio en el recuento celular de CD4+ desde el valor basal <sup>b</sup>	221
disminución $\geq 1,0$ log <sub>10</sub> desde el valor basal en la carga viral plasmática	100%

<sup>a</sup> Imputaciones según el algoritmo TLOVR.

<sup>b</sup> Pacientes que no completaron el ensayo están imputados como fracaso: en los pacientes que interrumpieron prematuramente se impone un cambio igual a 0.

Para obtener resultados adicionales de estudios clínicos en adultos y pacientes pediátricos con

experiencia en ART, consulte la ficha técnica de Darunavir Krka 600 mg comprimidos.

#### *Embarazo y posparto*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día u 800/100 mg una vez al día) en combinación con un tratamiento de base fue evaluado en un ensayo clínico de 36 mujeres embarazadas (18 en cada grupo) durante el segundo y tercer trimestre, y posparto. La respuesta virológica se mantuvo a lo largo del periodo de estudio en ambos grupos. No ocurrió transmisión madre-hijo en los niños nacidos de 31 pacientes que estuvieron con tratamiento antirretroviral durante el parto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad clínicamente relevantes comparados con el perfil de seguridad conocido de darunavir/ritonavir en pacientes adultos infectados por el VIH-1 (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de darunavir, administrado de forma conjunta con cobicistat o 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. La mayor exposición a darunavir de los pacientes infectados por el VIH-1, en comparación con las personas sanas, podría explicarse por las mayores concentraciones de la glucoproteína  $\alpha 1$ -ácida (GAA) de los primeros, resultando en una mayor unión del fármaco a la GAA plasmática y, por tanto, el aumento de sus concentraciones plasmáticas.

Darunavir se metaboliza fundamentalmente a través del CYP3A. Cobicistat o ritonavir o inhiben al CYP3A y, por tanto, incrementa considerablemente la concentración plasmática de darunavir.

Para información sobre las propiedades farmacocinéticas de cobicistat, consulte la Ficha Técnica de cobicistat.

#### Absorción

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. El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir fue de un incremento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica a darunavir cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral, combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día (ver sección 4.4).

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa de darunavir en presencia de cobicistat o dosis bajas de ritonavir, es menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de darunavir Krka deben tomarse con cobicistat o 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%. Darunavir se une sobre todo a la glucoproteína  $\alpha 1$ -ácida 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 100 mg de ritonavir, dos veces al día.

#### Biotransformación

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  $^{14}\text{C}$ -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 contra el VIH de tipo salvaje que es al menos 10 veces inferior a la de darunavir.

#### Eliminación

Después de una dosis de 400/100 mg de  $^{14}\text{C}$ -darunavir con ritonavir, aproximadamente 79,5% y 13,9% de la cantidad administrada, se recuperó 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. La semivida de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas cuando se combinó con ritonavir.

Los aclaramientos intravenosos de darunavir solo (150 mg) y en presencia de dosis bajas de ritonavir fueron de 32,8 l/hora y 5,9 l/hora, respectivamente.

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado dos veces al día en 74 pacientes pediátricos previamente tratados de 6 a 17 años de edad que pesan al menos 20 kg, mostró que la dosis administrada de darunavir/ritonavir basada en el peso corporal dio lugar a una exposición de darunavir comparable a la de adultos que habían recibido darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado dos veces al día en 14 pacientes pediátricos previamente tratados de 3 a menos de 6 años de edad y con un peso entre al menos 15 kg y menos de 20 kg, mostró que el resultado en la exposición a darunavir de dosis en función del peso era comparable al alcanzado en los adultos que habían recibido 600/100 mg de darunavir/ritonavir dos veces al día (ver sección 4.2).

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado una vez al día en 12 pacientes pediátricos *naïve* al tratamiento ARV, de edades de entre 12 y menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, mostró que la dosis administrada de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día resulta en una exposición a darunavir que era comparable a la alcanzada en los pacientes adultos que recibían darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día. Por tanto, se puede utilizar la misma dosis una vez al día en pacientes adolescentes previamente tratados de entre 12 y menos de 18 años de edad y al menos 40 kg de peso sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)\*, con una carga viral  $< 100.000$  copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+  $\geq 100$  células  $\times 10^6/\text{L}$  (ver sección 4.2).

\*Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado una vez al día en 10 pacientes pediátricos previamente tratados, de 3 a menos de 6 años y con un peso de al menos 14 kg a menos de 20 kg, mostró que las dosis basadas en el peso como resultado de la exposición a darunavir eran comparables a las alcanzadas en adultos que recibían darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día (ver sección 4.2). Además, el modelo farmacocinético y la simulación de las exposiciones a darunavir en los pacientes pediátricos a lo largo de las edades de 3 a menos de 18 años confirmó la exposición a darunavir observada en los ensayos clínicos y permitió identificar las pautas posológicas de darunavir/ritonavir una vez al día basadas en el peso para los pacientes pediátricos con un peso de al menos 15 kg que eran pacientes pediátricos *naïve* al tratamiento ARV o previamente tratados sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)\*, con una carga viral  $< 100.000$  copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+  $\geq 100$  células  $\times 10^6/\text{L}$  (ver sección 4.2).

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

#### *Población 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 (n = 12 pacientes, edad  $\geq$  65 años) (ver sección 4.4). Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, estaban disponibles sólo datos limitados.

#### *Género*

El análisis farmacocinético de población demostró una exposición a darunavir ligeramente mayor (16,8%) en las mujeres infectadas por el VIH, en comparación con los varones. Esta diferencia no es clínicamente importante.

#### *Insuficiencia renal*

Los resultados de un estudio de balance de masa efectuado con  $^{14}\text{C}$ -darunavir con ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada se excreta intacta por la orina.

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 (AclCr de 30–60 ml/min, n=20) (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

Darunavir se metaboliza y elimina fundamentalmente por el hígado. En un ensayo de dosis múltiple con darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que las concentraciones plasmáticas totales de darunavir en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A, n=8) y moderada (Child-Pugh Clase B, n=8) fueron comparables con las de los sujetos sanos. Sin embargo, las concentraciones libres de darunavir fueron aproximadamente 55% (Child-Pugh Clase A) y 100% (Child-Pugh Clase B) más altas, respectivamente. La importancia clínica de este incremento se desconoce, por lo tanto, darunavir se debe usar con precaución. Todavía no se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de darunavir (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

#### *Embarazo y posparto*

La exposición a darunavir total y ritonavir después de tomar darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral fue en general más baja durante el embarazo comparado con el posparto. Sin embargo, para darunavir libre (es decir, activo), los parámetros farmacocinéticos estuvieron menos reducidos durante el embarazo comparado con el posparto, debido al aumento de la fracción libre de darunavir durante el embarazo en comparación con el posparto.

**Tabla 8. Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/ritonavir a dosis de 600/100 mg dos veces al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y posparto**

<b>Farmacocinética de darunavir total (media <math>\pm</math> DE)</b>	<b>Segundo trimestre de embarazo (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Tercer trimestre de embarazo (n=12)</b>	<b>Posparto (6-12 semanas) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.668 $\pm$ 1.097	5.328 $\pm$ 1.631	6.659 $\pm$ 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39.370 $\pm$ 9.597	45.880 $\pm$ 17.360	56.890 $\pm$ 26.340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.922 $\pm$ 825.	2.661 $\pm$ 1.269	2.851 $\pm$ 2.216

<sup>a</sup> n=11 para AUC<sub>12h</sub>

**Tabla 9. Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/ritonavir a dosis de 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento**

**antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y posparto**

<b>Farmacocinética de darunavir total (media ± DE)</b>	<b>Segundo trimestre de embarazo (n=17)</b>	<b>Tercer trimestre de embarazo (n=15)</b>	<b>Posparto (6-12 semanas) (n=16)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

En las mujeres que reciben darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores medios intra-individuales de C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> y C<sub>min</sub> para darunavir total fueron 28%, 26% y 26% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> y C<sub>min</sub> para darunavir total fueron 18%, 16% más bajos y 2% más altos, respectivamente, en comparación con posparto.

En las mujeres que reciben darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores medios intra-individuales de C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> y C<sub>min</sub> para darunavir total fueron 33%, 31% y 30% más bajos, respectivamente, en comparación con posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> y C<sub>min</sub> para darunavir total fueron 29%, 32% y 50% más bajos, respectivamente, en comparación con posparto.

El tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día durante el embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir. En las mujeres tratadas con darunavir/cobicistat durante el segundo trimestre de embarazo, los valores medios intra-individuales de C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> y C<sub>min</sub> de darunavir total fueron un 49%, 56% y 92% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> y C<sub>min</sub> de darunavir total fueron un 37%, 50% y 89% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto. La fracción libre también fue sustancialmente menor, incluyendo una reducción de aproximadamente el 90% de los niveles de C<sub>min</sub>. La principal causa de estas bajas exposiciones es la notable reducción de la exposición a cobicistat debida a la inducción enzimática asociada al embarazo (ver a continuación).

**Tabla 10. Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y el posparto**

<b>Farmacocinética de darunavir total (media ± DE)</b>	<b>Segundo trimestre de embarazo (n=7)</b>	<b>Tercer trimestre de embarazo (n=6)</b>	<b>Posparto (6-12 semanas) (n=6)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C <sub>min</sub> , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

La exposición a cobicistat fue menor durante el embarazo, lo que podría producir una potenciación subóptima de darunavir. Durante el segundo trimestre de embarazo, la C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub>, y C<sub>min</sub> de cobicistat fueron un 50%, 63% y 83% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto. Durante el tercer trimestre de embarazo, la C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> y C<sub>min</sub> de cobicistat fueron un 27%, 49% y 83% más bajas, respectivamente, en comparación con el posparto.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han realizado estudios de toxicología en animales que han sido expuestos a niveles de exposición clínicos, con darunavir sin combinar en ratones, ratas y perros y en combinación con ritonavir en ratas y perros.

En los estudios sobre toxicidad con dosis repetidas llevados a cabo en ratones, ratas y perros, se observaron únicamente efectos moderados de darunavir. En roedores, los órganos diana identificados fueron el sistema hematopoyético, el sistema de coagulación de la sangre, el hígado y el tiroides. Se constató un descenso variable pero limitado de los parámetros eritrocitarios, junto con elevación del tiempo parcial de tromboplastina activada.

Se observaron cambios en el hígado (hipertrofia hepatocitaria, vacuolización, aumento de enzimas hepáticas) y en el tiroides (hipertrofia folicular). En la rata, la combinación de darunavir con ritonavir, conduce a un pequeño incremento en el efecto sobre parámetros eritrocitarios, hígado y tiroides y aumento de incidencia de fibrosis en los islotes pancreáticos (sólo en ratas macho) comparado con tratamiento con darunavir solo. En el perro, no se hallaron signos de toxicidad importantes ni órganos diana hasta exposiciones equivalentes a la exposición clínica con la dosis recomendada.

En un estudio realizado en ratas, el número de cuerpos lúteos e implantaciones fueron inferiores en los casos de toxicidad materna. Por otro lado, no se constataron efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad con la administración de dosis de darunavir de hasta 1.000 mg/kg/día y niveles de exposición inferiores (área bajo la curva de 0,5 veces) a los del ser humano con la dosis clínicamente recomendada. Con valores similares de darunavir solo no se hallaron signos de teratogenia en ratas y conejos, ni tampoco en ratones tratados con el fármaco en combinación con ritonavir. Los niveles de exposición fueron inferiores a los alcanzados en el hombre con la dosis clínica recomendada. En un estudio de desarrollo pre y postnatal efectuado en ratas, darunavir administrado con y sin ritonavir, produjo una disminución transitoria del aumento del peso corporal de las crías pre-destete y hubo un retraso leve de la apertura de ojos y oídos. Darunavir en combinación con ritonavir causó una reducción del número de crías de rata que presentaron la respuesta refleja hacia el día 15 de lactancia y una supervivencia reducida de las crías durante la lactancia. Estos efectos pueden ser atribuidos a la exposición de las crías al principio activo en la leche materna y/o la toxicidad materna. Después del destete, no se apreciaron alteraciones funcionales asociadas a darunavir solo o combinado con ritonavir. En ratas jóvenes que reciben darunavir hasta los días 23-26, se observó un incremento de la mortalidad, con convulsiones en algunos animales. La exposición en plasma, hígado y cerebro fue considerablemente más alta que en ratas adultas después de dosis comparables en mg/kg entre los días 5 y 11 de vida. Después del día 23 de vida, la exposición fue comparable a la de las ratas adultas. El aumento de la exposición fue probablemente -al menos en parte- debido a la inmadurez de las enzimas que metabolizaban el fármaco en animales juveniles. No se observó mortalidad relacionada con el tratamiento en las ratas juveniles con dosis de 1.000 mg/kg de darunavir (dosis única) en el día 26 de vida o en 500 mg/kg (dosis repetida) a partir del día 23 al 50 de vida, y las exposiciones y el perfil de toxicidad fueron comparables con las observadas en las ratas adultas.

Darunavir con dosis bajas de ritonavir no se debe usar en pacientes pediátricos menores de 3 años, debido a las incertidumbres en cuanto a la velocidad de desarrollo de la barrera hematoencefálica y de las enzimas hepáticas.

Se evaluó el potencial cancerígeno de darunavir mediante la administración oral masiva a ratones y ratas hasta 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 150, 450 y 1.000 mg/kg a ratones y dosis de 50, 150 y 500 mg/kg a ratas. Se observaron incrementos dosis-dependientes de la incidencia de adenomas hepatocelulares y carcinomas, en machos y hembras de ambas especies. En ratas macho se observó adenoma folicular de células tiroideas. La administración de darunavir, en ratones o ratas, no causó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de ningún otro tumor o neoplasia benigno o maligno. Los tumores hepatocelulares y de tiroides observados en roedores, se considera que son de importancia limitada en humanos. La administración repetida de darunavir a ratas, originó la inducción de enzimas microsómicas hepáticas y aumentó la eliminación de la hormona tiroidea, que predispone a ratas, pero no a humanos, a neoplasias de tiroides. En las dosis más altas ensayadas, las exposiciones sistémicas de darunavir (basadas en el AUC) fueron de entre 0,4 a 0,7 veces (ratones) y de 0,7 a 1 veces (ratas), las observadas en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas.

Después de 2 años de administración de darunavir a exposiciones iguales o por debajo de la exposición humana, se observaron cambios en el riñón de ratones (nefrosis) y ratas (nefropatía crónica progresiva).

Darunavir no fue mutagénico o genotóxico en una batería de ensayos in vitro e in vivo incluyendo ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames), aberración cromosómica en linfocitos humanos y en la prueba de micronúcleos in vivo en ratones.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

Celulosa, microcristalina  
Crosppovidona  
Hidroxipropilcelulosa  
Sílice coloidal anhidra  
Celulosa microcristalina silicificada (celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra)  
Esterato de magnesio (E470b)

*Recubrimiento del comprimido:*

Alcohol polivinilico  
Macrogol  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo para los comprimidos de 400 mg)  
Óxido de hierro rojo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Para las condiciones de conservación tras la apertura, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

*Comprimidos recubiertos con película de 400 mg:*

Frasco (HDPE), resistente a la manipulación de niños. Cierre de PP con un desecante:

- 30 comprimidos: 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película,
- 60 comprimidos: 2 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película,
- 90 comprimidos: 3 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película,
- 180 comprimidos: 6 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película.

*Comprimidos recubiertos con película de 800 mg:*

Frasco (HDPE), resistente al niño. Cierre de PP con un desecante:

- 30 comprimidos: 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película,
- 90 comprimidos: 3 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Comprimidos de 400 mg comprimidos recubiertos con películas:*

30 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/001

60 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/002

90 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/003

180 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/004

*Comprimidos de 800 mg comprimidos recubiertos con películas:*

30 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/009

90 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/010

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26 de enero de 2018

Fecha de la ultima renovación: 9 de noviembre de 2022

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> .

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Darunavir Krka 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de darunavir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos marrón anarajados, ovalados, biconvexos, recubiertos con película, grabados con una marca S2 en un lado. Dimensiones del comprimido: 19,5 x 10 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Darunavir Krka, administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.2).

Darunavir Krka 600 mg, se puede utilizar para proporcionar adecuadas pautas posológicas (ver sección 4.2):

- Para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido ampliamente pretratados.
- Para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en pacientes pediátricos a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kg de peso.

Antes de iniciar el tratamiento con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, es preciso prestar una especial atención al historial de tratamiento del paciente y las mutaciones asociadas con agentes diferentes. El uso de darunavir debe guiarse por el historial de tratamiento y el análisis del genotipo o fenotipo (cuando este disponible) (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Una vez se inicie el tratamiento con Darunavir Krka, se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpan el tratamiento sin consultar con su médico.

#### Posología

Darunavir se debe administrar siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En consecuencia, el Resumen de las Características del Producto de ritonavir debe ser consultado antes de iniciar el tratamiento con darunavir.

Darunavir Krka 600 mg comprimidos recubiertos con película no deben masticarse ni triturarse. Esta

dosis no es adecuada para pautas posológicas inferiores a 600 mg. No es posible administrar todas las dosis pediátricas con este producto. Se debe verificar la disponibilidad de otras dosis y formulaciones de comprimidos de darunavir.

*Pacientes adultos previamente tratados con TAR*

La pauta posológica recomendada es 600mg dos veces al día, coadministrado con ritonavir 100 mg dos veces al día tomados con comida. Darunavir Krka comprimidos de 600 mg puede ser usado para elaborar la pauta posología de 600 mg dos veces al día.

*Pacientes adultos sin tratamiento ARV previo (naïve)*

Para pacientes naïve consultar las recomendaciones posológicas en el Resumen de las Características del Producto de Darunavir Krka 400 mg y 800 mg comprimidos.

*Pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve) (de entre 3 y 17 años de edad y al menos 15 kilogramos de peso)*

La dosis de darunavir y ritonavir basada en el peso en pacientes pediátricos se detalla en la tabla siguiente.

**Tabla 1. Dosis recomendada de comprimidos de DARUNAVIR y ritonavir<sup>a</sup> para el tratamiento de pacientes pediátricos (3 a 17 años) sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)**

Peso corporal (kg)	Dosis (una vez al día con comida)
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir una vez al día
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir una vez al día
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir una vez al día

<sup>a</sup> solución oral de ritonavir: 80 mg/ml

*Pacientes pediátricos previamente tratados con TAR (de entre 3 y 17 años de edad y que pesan al menos 15 kg)*

Se recomienda utilizar de forma habitual una pauta de darunavir dos veces al día junto con ritonavir tomada con alimento.

Se puede utilizar una pauta posológica de Darunavir Krka administrada con ritonavir una vez al día con alimentos en pacientes con experiencia previa a medicamentos antirretrovirales sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)\*, con una carga viral < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10<sup>6</sup>/L.

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

La dosis basada en peso de darunavir y ritonavir en pacientes pediátricos se detalla en la tabla siguiente. La posología recomendada de Darunavir Krka con dosis bajas de ritonavir no debe exceder la dosis adulta recomendada (600/100 mg dos veces al día u 800/100 mg una vez al día).

**Tabla 2. Dosis recomendada para el tratamiento de pacientes pediátricos previamente tratados (de 3 a 17 años) con comprimidos de darunavir y ritonavir<sup>a</sup>**

Peso corporal (kg)	Dosis (una vez al día con comida)	Dosis (dos veces al día con comida)
≥ 15 kg < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir una vez al día	375 mg darunavir/50 mg ritonavir dos veces al día
≥ 30 kg < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir una vez al día	450 mg darunavir/60 mg ritonavir dos veces al día
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir una vez al día	600 mg darunavir/100 mg ritonavir dos veces al día

<sup>a</sup> solución oral de ritonavir: 80 mg/ml

En los pacientes pediátricos previamente tratados con TAR está recomendado el test genotípico del

VIH. Sin embargo, cuando el test genotípico no es factible, la pauta posológica de darunavir/ritonavir una vez al día está recomendada en los pacientes pediátricos previamente no tratados con inhibidores de la proteasa del VIH (naïve) y la pauta de dos veces al día está recomendada en los pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa del VIH.

#### *Recomendación sobre dosis omitidas*

Se indicará a los pacientes que en el caso de que una dosis de darunavir y/o ritonavir se olvide y no hayan pasado más de 6 horas desde la hora habitual, tomen la dosis prescrita de darunavir y ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si advierten el olvido 6 horas más tarde de la hora habitual, no deben tomar la dosis omitida, sino que el paciente debe reanudar la pauta posológica habitual.

Esta recomendación está basada en la semivida de 15 horas de darunavir en presencia de ritonavir y en el intervalo de dosis recomendado de aproximadamente cada 12 horas.

Si un paciente vomita en las 4 horas posteriores a la toma del medicamento, debe tomar otra dosis de darunavir con ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si un paciente vomita cuando han transcurrido más de 4 horas desde que tomó el medicamento, no es necesario que tome otra dosis de darunavir con ritonavir hasta la siguiente hora de administración prevista habitual.

#### Poblaciones especiales

##### *Población de edad avanzada*

En esta población la información disponible es limitada, y por lo tanto, en este grupo de edad darunavir se debe usar con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2).

##### *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, 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 a darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por lo tanto, no se debe usar darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

##### *Población pediátrica*

Darunavir/ritonavir no debe usarse en niños de menos de 15 kg de peso corporal ya que la dosis para esta población no se ha establecido en un número suficiente de pacientes (ver sección 5.1).

Darunavir/ritonavir no debe usarse en niños menores de 3 años de edad debido a problemas de seguridad (ver sección 4.4 y 5.3).

La dosis basada en peso para darunavir y ritonavir se detalla en las tablas anteriores.

##### *Embarazo y posparto*

No se requiere ajuste de dosis de darunavir/ritonavir durante el embarazo y posparto.

Darunavir/ritonavir se debe utilizar durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.2).

#### Forma de administración

Se indicará a los pacientes que tomen darunavir con dosis bajas de ritonavir como máximo 30 minutos después de terminar una comida. El tipo de alimento no afecta a la exposición a darunavir (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

La combinación de rifampicina y darunavir junto con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.5).

La administración concomitante con la combinación de lopinavir/ritonavir (ver sección 4.5).

La administración concomitante con los medicamentos a base de plantas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).

La administración concomitante de darunavir con dosis bajas de ritonavir junto con principios activos cuya eliminación depende en gran medida de CYP3A y en los que concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir efectos graves y/o potencialmente mortales. Estos principios activos incluyen p.ej.:

- alfuzosina
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- colchicina cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver sección 4.5)
- derivados del cornezuelo de centeno (p.ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindole (ver sección 4.5)
- triazolam, midazolam administrado por vía oral (se debe tener precaución cuando se administre midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5)
- sildenafil - cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, avanafil (inhibidores de PDE-5)
- simvastatina, lovastatina, lomitapida (ver sección 4.5)
- ticagrelor (ver sección 4.5).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Darunavir se debe administrar siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 5.2). En consecuencia, según aplique se debe consultar el Resumen de las Características del Producto de ritonavir antes de instaurar el tratamiento con darunavir.

El incremento de la dosis de ritonavir por encima de lo recomendado en la sección 4.2, no modificó significativamente las concentraciones de darunavir. No se recomienda alterar la dosis de ritonavir.

Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína  $\alpha 1$ -ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína  $\alpha 1$ -ácido (ver sección 4.5).

### Pacientes previamente tratados con TAR – administración una vez al día

Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no se debería usar en pacientes con una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs) o con una carga viral  $\geq 100.000$  copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+  $< 100$  células x  $10^6$ /L (ver sección 4.2). No se han estudiado en esta población las combinaciones con otros tratamientos de base optimizados (TBOs) aparte de las combinaciones con  $\geq 2$  ITIANs. La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada (ver sección 5.1).

### Población pediátrica

No se recomienda el uso de Darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o que pesan menos de 15 kilogramos de peso (ver secciones 4.2 y 5.3).

### Embarazo

Se debe utilizar darunavir/ritonavir durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo.

Se debe tener precaución en las mujeres embarazadas que tomen medicamentos concomitantes que puedan provocar mayor descenso en la exposición a darunavir (ver las secciones 4.5 y 5.2).

### Población de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre el uso de darunavir en pacientes de 65 años o más, por lo que la administración de darunavir a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la frecuencia mayor de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Erupciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se han notificado en el 0,4% de los pacientes erupciones cutáneas graves, que pueden venir acompañados de fiebre y/o elevación de las transaminasas. En raras ocasiones ( $< 0,1\%$ ), se han notificado DRESS (Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia) y Síndrome de Stevens-Johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada durante el periodo de poscomercialización. El tratamiento con darunavir debe ser interrumpido inmediatamente si aparecen signos o síntomas de erupción cutánea grave. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a, erupción grave o erupción acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

El erupción ocurre más frecuentemente en pacientes previamente tratados que reciben una pauta terapéutica consistente en darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir (ver sección 4.8).

Darunavir contiene una molécula sulfonamida. Darunavir se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

### Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) al administrar darunavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se notificó hepatitis en el 0,5% de los pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral en combinación con darunavir/ritonavir. En pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica B o C, tienen un aumento del riesgo de

padecer alteraciones de la función hepática incluyendo reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte la información relevante de estos medicamentos.

Previamente al inicio de la terapia con darunavir/ritonavir, se deben llevar a cabo las pruebas de laboratorio adecuadas y los pacientes deben, asimismo ser monitorizados durante el tratamiento.

Se debe considerar la monitorización del aumento de AST/ALT en aquellos pacientes con enfermedades crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con darunavir/ritonavir.

Si tiene lugar cualquier prueba o evidencia en la que surja una nueva disfunción hepática o haya un empeoramiento de la misma (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan darunavir/ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

#### Pacientes con enfermedades concomitantes

##### *Insuficiencia hepática*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de darunavir en pacientes con enfermedades hepáticas graves subyacentes, por lo tanto, darunavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres, darunavir se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología de darunavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Tanto darunavir como ritonavir presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Por lo tanto, para estos pacientes no se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología (ver secciones 4.2 y 5.2).

##### *Pacientes hemofílicos*

Se ha descrito un incremento de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, la administración de IPs se mantuvo o se reinició, si se había interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque el mecanismo de acción no se ha dilucidado. Así pues, debe informarse a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un incremento de las hemorragias.

##### *Peso y parámetros metabólicos*

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Osteonecrosis

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticosteroides,

consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe indicarse a los pacientes que acuden a un servicio de atención sanitaria en caso de padecer dolores y molestias, rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse.

#### Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Cuando se inicia un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes, y provocar situaciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido previamente como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando se considere necesario. Además, en ensayos clínicos con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, se ha observado la reactivación de herpes simplex y herpes zóster.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

#### Interacciones con otros medicamentos

Varios de los estudios de interacción han sido realizados con darunavir a dosis más bajas de las recomendadas. Los efectos en la administración de forma conjunta de medicamentos pueden ser subestimados y puede estar indicada la supervisión clínica de seguridad. Para más detalles de interacciones con otros medicamentos ver sección 4.5.

Efavirenz en combinación con darunavir potenciado una vez al día puede dar como resultado una  $C_{\min}$  de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir, la pauta posológica que se debe usar es Darunavir Krka/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (ver sección 4.5).

En pacientes tratados con colchicina e inhibidores fuertes del CYP3A y de la glicoproteína P (gp-P; ver secciones 4.3 y 4.5), se han notificado interacciones con medicamentos, letales y potencialmente mortales.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Medicamentos que pueden estar afectados por darunavir potenciado con ritonavir

Darunavir y ritonavir son inhibidores del CYP3A, CYP2D6 y gp-P. La administración concomitante de darunavir/ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía de CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por gp-P, puede aumentar la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas.

La administración conjunta de darunavir/ritonavir con fármacos que tienen metabolito(s) activo(s) formados por el CYP3A puede provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de estos

metabolito(s) activo(s), lo que potencialmente puede provocar la pérdida de su efecto terapéutico (ver la tabla de Interacciones más adelante).

Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho) (ver sección 4.3).

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces de la exposición sistémica a darunavir, cuando una dosis única de 600 mg de darunavir se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Por lo tanto, darunavir solo debe administrarse en combinación con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver secciones 4.4 y 5.2).

Un ensayo clínico que asocia medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad del CYP2C9 y del CYP2C19 y una inhibición de la actividad del CYP2D6 en presencia de darunavir/ritonavir, que puede ser atribuido a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como warfarina) y por el CYP2C19 (como metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Aunque el efecto sobre CYP2C8 solo haya sido estudiado *in vitro*, la administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Ritonavir inhibe los transportadores de la glicoproteína-P, OATP1B1 y OATP1B3, y la administración de forma conjunta con substratos de estos transportadores puede provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de estos compuestos (p. ej., dabigatrán etexilato, digoxina, estatinas y bosentán; ver la siguiente tabla de Interacción).

#### Medicamentos que afectan a la exposición de darunavir/ritonavir.

Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de la isoforma CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos inductores de la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir (p.ej., rifampicina, hierba de San Juan, lopinavir). La administración de forma conjunta de darunavir y ritonavir con otros medicamentos inhibidores del CYP3A, puede reducir el aclaramiento de darunavir y ritonavir y por lo tanto, aumentar sus concentraciones plasmáticas (p.ej., indinavir, antimicóticos azólicos como clotrimazol).

Estas interacciones se describen en la tabla de interacciones que figura a continuación.

#### Tabla de interacciones

La tabla siguiente recoge las interacciones entre darunavir/ritonavir y los antirretrovirales y medicamentos distintos de los antirretrovirales. La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la media del ratio geométrico, siendo dentro (↔), por debajo (↓) o superior (↑) del intervalo 80-125% (no determinado como "ND").

Algunos de los estudios de interacción (indicados por <sup>#</sup> en la tabla siguiente) se realizaron con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con un régimen diferente de administración (ver sección 4.2

Posología). Por tanto, es posible que se hayan subestimado los efectos sobre los medicamentos administrados de forma conjunta y que esté indicada la monitorización clínica de seguridad.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamentosas no es completa y por lo tanto, se debe consultar en la ficha técnica de cada medicamento que se coadministre con darunavir la información relativa a la vía de metabolismo, a los mecanismos de interacción, potenciales riesgos, y acciones específicas que se deben llevar a cabo con la administración conjunta.

**Tabla 3. Interacciones y dosis recomendadas con otros medicamentos**

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Variación de la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración de forma conjunta
<b>ANTIRRETROVIRALES DEL VIH</b>		
<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir $C_{24h}$ ↓ 38% dolutegravir $C_{max}$ ↓ 11% darunavir ↔* * Utilizando comparaciones cruzadas de estudios con datos previos farmacocinéticos	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y dolutegravir se pueden utilizar sin ajustes de dosis.
Raltegravir	Algunos de los estudios sugieren que raltegravir puede provocar una disminución ligera en las concentraciones plasmáticas de darunavir.	Hasta el momento el efecto de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente relevante. Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir se puede utilizar con raltegravir sin ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i>		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↓ 9% didanosina $C_{min}$ ND didanosina $C_{max}$ ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↔ darunavir $C_{max}$ ↔	La combinación de darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y didanosina se puede utilizar sin ajustes de dosis. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío, es decir, 1 hora antes o 2 horas después de la administración de darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir con alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg una vez al día ‡	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir $C_{min}$ ↑ 37% tenofovir $C_{max}$ ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir $C_{min}$ ↑ 24% #darunavir $C_{max}$ ↑ 16% (↑ tenofovir a consecuencia del efecto sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales)	Puede estar indicado el control de la función renal cuando darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir se administra en combinación con tenofovir disoproxil, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día cuando se utiliza con darunavir con dosis bajas de ritonavir.

Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	No se ha estudiado. Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás INTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, son fundamentalmente excretados renalmente, y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el CYP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir administrado de forma conjunta se puede utilizar con estos INTIs sin ajustar la dosis.
<b><i>Inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i></b>		
Efavirenz 600 mg una vez al día	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz como consecuencia de la inhibición del CYP3A) (↓ darunavir como consecuencia de la inducción del CYP3A)	Puede estar indicado el control clínico de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un aumento de la exposición a efavirenz, cuando darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se administra en combinación con efavirenz. Efavirenz en combinación con Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una C <sub>min</sub> de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, la pauta posológica que se debe usar es darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (ver sección 4.4).
Etravirina 100 mg dos veces al día	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirina C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y 200 mg dos veces al día de etravirina, se puede administrar sin ajustes de dosis.
Nevirapina 200 mg dos veces al día	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapina C <sub>max</sub> ↑ 18% # darunavir: las concentraciones se mostraron en línea con los datos previos (↑ nevirapina como consecuencia de la inhibición del CYP3A)	La combinación de darunavir administrado junto con dosis bajas de ritonavir y nevirapina puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis.
Rilpivirina 150 mg una vez al día	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirina C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y rilpivirina, se puede utilizar sin ajustes de dosis.
<b><i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), sin coadministración adicional de dosis bajas de ritonavir<sup>†</sup></i></b>		

Atazanavir 300 mg una vez al día	atazanavir AUC ↔ atazanavir $C_{min} \uparrow 52\%$ atazanavir $C_{max} \downarrow 11\%$ # darunavir AUC ↔ # darunavir $C_{min} \leftrightarrow$ # darunavir $C_{max} \leftrightarrow$ Atazanavir: comparación de atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día versus atazanavir 300 mg una vez al día en combinación con darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en combinación con atazanavir 300 mg una vez al día.	La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y atazanavir se puede administrar sin necesidad de ajustar la posología
Indinavir 800 mg dos veces al día	indinavir AUC $\uparrow 23\%$ indinavir $C_{min} \uparrow 125\%$ indinavir $C_{max} \leftrightarrow$ # darunavir AUC $\uparrow 24\%$ # darunavir $C_{min} \uparrow 44\%$ # darunavir $C_{max} \uparrow 11\%$ Indinavir: comparación de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día versus indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dos veces al día Darunavir: comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con indinavir 800 mg dos veces al día.	Cuando se utilice en combinación con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, puede precisarse el ajuste de la dosis de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en caso de intolerancia.
Saquinavir 1.000 mg dos veces al día	# darunavir AUC $\downarrow 26\%$ # darunavir $C_{min} \downarrow 42\%$ # darunavir $C_{max} \downarrow 17\%$ saquinavir AUC $\downarrow 6\%$ saquinavir $C_{min} \downarrow 18\%$ saquinavir $C_{max} \downarrow 6\%$ Saquinavir: comparación de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día versus saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con saquinavir 1.000 mg dos veces al día.	No se recomienda combinar darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir con saquinavir.

*Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), con administración de forma conjunta de dosis bajas de ritonavir<sup>†</sup>*

Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir $C_{min}$ ↑ 23% lopinavir $C_{max}$ ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunavir $C_{min}$ ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir $C_{max}$ ↓ 21% <sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir $C_{min}$ ↑ 13% lopinavir $C_{max}$ ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir $C_{min}$ ↓ 55% darunavir $C_{max}$ ↓ 21% ‡ basado en valores de dosis no normalizados	Debido a una disminución en la exposición (AUC) de darunavir en un 40%, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, el uso concomitante de darunavir potenciado y la combinación de lopinavir/ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).
<b>ANTAGONISTAS DEL CCR5</b>		
Maraviroc 150 mg dos veces al día	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc $C_{min}$ ND maraviroc $C_{max}$ ↑ 129% Las concentraciones de darunavir, ritonavir se mostraron en línea con los datos previos	La dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.
<b>ANTAGONISTA <math>\alpha</math>1-ADRENORECEPTOR</b>		
Alfuzosina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta de darunavir potenciado y alfuzosina está contraindicada (ver sección 4.3).
<b>ANESTÉSICOS</b>		
Alfentanilo	No se ha estudiado. El metabolismo de alfentanilo es mediado vía CYP3A, y podría como tal ser inhibido por darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.	El uso concomitante de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede necesitar bajar la dosis de alfentanilo y requerir un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión respiratoria prolongada o retardada.
<b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS</b>		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona	No se ha estudiado. Se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos. (inhibición CYP3A y/o CYP2D6)	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda controlar la concentración terapéutica de estos antiarrítmicos cuando se administren simultáneamente con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.
Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina		Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, o ranolazina está contraindicado (ver sección 4.3).

Digoxina dosis única de 0,4 mg	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C <sub>min</sub> ND digoxina C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxina, posiblemente como consecuencia de la inhibición de la glicoproteína P)	Puesto que la digoxina posee un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis de digoxina más baja posible en caso de pacientes que toman tratamiento con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir. La dosis de digoxina deberá ajustarse con precisión para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto.
<b>ANTIBIÓTICOS</b>		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromicina C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%  Las concentraciones del metabolito 14- OH- claritromicina fueron indetectables en combinación con darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina como consecuencia de la inhibición del CYP3A y, posiblemente de la glicoproteína P)	Se debe tener precaución cuando claritromicina se combina con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.  En los pacientes con insuficiencia renal se debe consultar la dosis recomendada de claritromicina en la Ficha Técnica.
<b>ANTICOAGULANTE/ INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA</b>		
Apixabán Rivaroxabán	No se ha estudiado. La administración de forma conjunta de darunavir potenciado con estos anticoagulantes puede aumentar las concentraciones del anticoagulante. (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P)	No se recomienda el uso de darunavir potenciado con un anticoagulante oral directo (ACOD) que es metabolizado por CYP3A4 y transportado por gp-P, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia.
Dabigatrán etexilato Edoxabán	dabigatrán etexilato (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dosis única:</u> dabigatrán AUC ↑ 72% dabigatrán C <sub>max</sub> ↑ 64%  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día:</u> dabigatrán AUC ↑ 18% dabigatrán C <sub>max</sub> ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: Se debe considerar la monitorización clínica y/o la reducción de la dosis del ACOD cuando se coadministra con darunavir/rtv un ACOD transportado por la gp P pero no metabolizado por el CYP3A4, incluido dabigatrán etexilato y edoxabán
Ticagrelor	En base a consideraciones teóricas, la administración conjunta de darunavir potenciado con ticagrelor puede aumentar las concentraciones de ticagrelor (inhibición de CYP3A y/o glicoproteína P).	La administración concomitante de darunavir potenciado con ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3).
Clopidogrel	No se ha estudiado. Se espera que administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado disminuya las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria	No se recomienda la administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado. Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o

	de clopidogrel.	inducción del CYP (por ejemplo prasugrel).
Warfarina	No se ha estudiado. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.	Se recomienda controlar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.
<b>ANTIEPILÉPTICOS</b>		
Fenobaril Fenitoína	No se ha estudiado. Se prevé que fenobarbital y fenitoína provoquen un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir y su farmacopotenciador. (dados que son inductores de las enzimas CYP450)	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos.
Carbamazepina 200 mg dos veces al día	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina $C_{min}$ ↑ 54% carbamazepina $C_{max}$ ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 15% darunavir $C_{max}$ ↔	No se recomienda ningún ajuste de dosis para darunavir/ritonavir. Si es necesario combinar darunavir/ritonavir y carbamazepina, se debe vigilar a los pacientes debido a la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con la carbamazepina. Se deben vigilar las concentraciones de carbamazepina y ajustar su dosis para conseguir una respuesta adecuada. Dependiendo de los hallazgos, es posible que la dosis de carbamazepina en presencia de darunavir/ritonavir tenga que reducirse de un 25% a un 50%.
Clonazepam	No se ha estudiado. La administración concomitante de darunavir potenciado y clonazepam podría aumentar la concentración de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con clonazepam.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		

Paroxetina 20 mg una vez al día	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina $C_{min}$ ↓ 37% paroxetina $C_{max}$ ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↔ #darunavir $C_{max}$ ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina $C_{min}$ ↓ 49% sertralina $C_{max}$ ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↓ 6% #darunavir $C_{max}$ ↔	Si los antidepresivos se administran junto con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, la aproximación recomendada es un ajuste de la dosis del antidepresivo en base a una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Además, en los pacientes con una dosis estable de estos antidepresivos que inician tratamiento con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se debe vigilar la respuesta del antidepresivo.
Sertralina 50 mg una vez al día		
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	A diferencia de estos datos con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A).	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre conjuntamente darunavir potenciado con estos antidepresivos y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.

#### ANTIEMÉTICOS

Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con darunavir potenciado está contraindicada.
-------------	---------------	---

#### ANTIMICOTICOS

Voriconazol	No se ha estudiado. Ritonavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de las enzimas CYP450)	Voriconazol no se debe combinar con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, a menos, que el balance beneficio-riesgo justifique el empleo de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	No se ha estudiado. Darunavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antimicótico y posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de darunavir. (inhibición de CYP3A y/o gp-P)	Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.
Clotrimazol	No se ha estudiado. El uso sistémico concomitante de clotrimazol y darunavir con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o clotrimazol. darunavir $AUC_{24h}$ ↑ 33% (a partir de un modelo de farmacocinética poblacional)	

#### MEDICAMENTOS ANTIGOTA

Colchicina	No se ha estudiado. El uso concomitante de colchicina y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar la exposición a colchicina. (inhibición del CYP3A y/o gp- P)	Si se requiere administrar darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción del tratamiento con colchicina. Está
------------	---	--

		contraindicado administrar de forma conjunta colchicina con darunavir con dosis bajas de ritonavir en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b>ANTIMALÁRICOS</b>		
Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	artemeter AUC ↓ 16% artemeter $C_{min}$ ↔ artemeter $C_{max}$ ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina $C_{min}$ ↔ dihidroartemisinina $C_{max}$ ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina $C_{min}$ ↑ 126% lumefantrina $C_{max}$ ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 13% darunavir $C_{max}$ ↔	La combinación de darunavir potenciado y artemeter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina Rifapentina	No se ha estudiado. Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa con dosis bajas de ritonavir, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	La combinación de rifapentina y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no está recomendada. La combinación de rifampicina y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).

Rifabutina 150 mg en días alternos	<p>rifabutina AUC** ↑ 55%      rifabutina <math>C_{\min}</math> **↑ ND      rifabutina <math>C_{\max}</math> ** ↔      darunavir AUC ↑ 53%      darunavir <math>C_{\min}</math> ↑ 8%      darunavir <math>C_{\max}</math> ↑39%</p> <p>** suma de los grupos activos de rifabutina (medicamento original + 25-O-desacetyl metabolito)</p> <p>En el estudio de interacción se observó una exposición sistémica diaria comparable para rifabutina entre el tratamiento de 300 mg una vez al día en monoterapia y el de 150 mg en días alternos en combinación con darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un aumento de unas 10 veces en la exposición diaria al metabolito activo 25-O-desacetylrifabutina. Además, el AUC de la suma de los grupos activos de la rifabutina (medicamento original + 25-O-desacetyl metabolito) aumentó 1,6 veces, mientras que la <math>C_{\max}</math> seguía siendo comparable.</p> <p>No hay datos de comparación de la dosis de referencia con una dosis diaria de rifabutina de 150 mg.</p> <p>(Rifabutina es un inductor y sustrato de CYP3A). Se observó un aumento de la exposición sistémica a darunavir cuando se administró darunavir junto con 100 mg de ritonavir y rifabutina (150 mg en días alternos).</p>	<p>En pacientes que reciben la combinación con darunavir coadministrado con ritonavir, se justifica una reducción de la dosis de rifabutina del 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (p. ej. rifabutina 150 mg en días alternos) y se recomienda una mayor supervisión de las reacciones adversas relacionadas con rifabutina. En caso de problemas de seguridad, se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y/o la supervisión de los niveles de rifabutina.</p> <p>Se deben tener en cuenta las directrices oficiales del tratamiento adecuado de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH. Basado en el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir, este aumento en la exposición a darunavir en presencia de rifabutina, no justifica un ajuste de dosis para darunavir/ritonavir. En base al modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% se aplica también si los pacientes reciben rifabutina en dosis distintas a 300 mg/día.</p>
<b>ANTINEOPLÁSICOS</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina   Everolímus Irinotecán	<p>No se ha estudiado. Se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, con la consiguiente posibilidad de que aumenten los acontecimientos adversos asociados a estos agentes.</p> <p>Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos medicamentos con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.</p> <p>No se recomienda el uso concomitante de everolímus o irinotecán y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.</p>
<b>ANTIPSICÓTICOS/NEUROLEPÓTICOS</b>		

Quetiapina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma (ver sección 4.3).
Perfenazina Risperidona Tioridazina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o gp-P)	Puede ser necesaria una reducción de la dosis para estos medicamentos cuando se coadministren conjunta con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir
Lurasidona Pimozida Sertindole		Está contraindicada la administración concomitante de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y lurasidona, pimozida o sertindole (ver sección 4.3).
<b>β-BLOQUEANTES</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de estos β- bloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se coadministra darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir con β-bloqueantes. Se debe considerar reducir la dosis del β-bloqueante.
<b>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO</b>		
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	No se ha estudiado. Se prevé que darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir haga aumentar las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio. (inhibición del CYP3A y/o CYP2D6)	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		

Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Fluticasona: en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona inhalada o administrado por vía intranasal se han informado casos de efectos corticosteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal; Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición a fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir. Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden estar aumentadas cuando se administran conjuntamente con darunavir potenciado, dando lugar a concentraciones de cortisol en suero reducidas.	El uso concomitante de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y corticosteroides (todas las vías de administración) que se metabolizan por CYP3A puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona de forma particular para un uso a largo plazo.
Dexametasona (por vía sistémica)	No se ha estudiado. La dexametasona puede provocar un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir. (inducción del CYP3A)	La combinación de dexametasona por vía sistémica y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se debe usar con precaución.
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA</b>		
Bosentán	No se ha estudiado. El uso concomitante de bosentán y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán. Se espera que bosentán reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o su farmacopotenciador. (inducción de CYP3A)	Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentán cuando se administra de forma concomitante con darunavir y dosis bajas de ritonavir.
<b>VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA</b>		
<b><i>Inhibidores de la proteasa NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de CYP3A y OATP1B)	El uso concomitante de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y elbasvir/grazoprevir está contraindicado (ver sección 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	En base a consideraciones teóricas, darunavir potenciado puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir. (inhibición de gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la administración conjunta de darunavir potenciado con glecaprevir/pibrentasvir.
<b>PRODUCTOS DE FITOTERAPIA</b>		

Hipérico o Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	No se ha estudiado. Se prevé un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir o de ritonavir. (inducción del CYP450)	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (ver sección 4.3). Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales. La exposición a darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el tratamiento con la hierba de San Juan.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
Lovastatina Simvastatina	No se ha estudiado. Se espera que las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina aumenten notablemente en combinación con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir. (inhibición del CYP3A)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía incluyendo rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la coadministración de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir con lovastatina y simvastatina (ver sección 4.3).
Atorvastatina 10 mg una vez al día	atorvastatina AUC $\uparrow$ 3-4 veces atorvastatina C <sub>min</sub> $\uparrow$ $\approx$ 5,5-10 veces atorvastatina C <sub>max</sub> $\uparrow$ $\approx$ 2 veces # darunavir/ritonavir	Si se desea administrar atorvastatina junto a darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.
Pravastatina dosis única de 40 mg	pravastatina AUC $\uparrow$ 81%¶ pravastatina C <sub>min</sub> ND pravastatina C <sub>max</sub> $\uparrow$ 63% ¶ se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo limitado de sujetos	Cuando se requiera coadministrar pravastatina con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	rosuvastatina AUC $\uparrow$ 48%   rosuvastatina C <sub>max</sub> $\uparrow$ 144%     en base a datos publicados con darunavir/ritonavir	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.

<b>OTROS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LÍPIDOS</b>		
Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir potenciado aumente la exposición de lomitapida cuando se administran conjuntamente. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3).
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2</b>		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede administrarse conjuntamente con antagonistas del receptor H2 sin ajustes de dosis.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No se ha estudiado. La exposición a estos inmunosupresores será incrementada cuando son administrados junto con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir. (inhibición CYP3A)	En caso de administrar de forma conjunta, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.
Everolímus		El uso concomitante de everolímus y darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir no está recomendado.
<b>BETA AGONISTAS INHALADOS</b>		
Salmeterol	No se ha estudiado. El uso concomitante de salmeterol y darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIÁCEOS</b>		
Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadona C <sub>max</sub> ↓ 24%	No se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se empieza a administrar de forma conjunta con darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Sin embargo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administran concomitantemente durante un periodo más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg una vez al día	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>min</sub> ↔ buprenorfina C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C <sub>min</sub> ND naloxona C <sub>max</sub> ↔	No ha sido establecido la importancia clínica del aumento en los parámetros farmacocinéticos de norbuprenorfina. Puede que no sea necesario el ajuste de dosis para buprenorfina cuando se coadministra con darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir, pero se recomienda una cuidadosa supervisión clínica para los signos de toxicidad opiácea.

Fentanilo Oxicodona Tramadol	Basándose en consideraciones teóricas darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren de forma conjunta darunavir potenciado y estos analgésicos.
<b>ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS</b>		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día)	No se ha estudiado con darunavir/ritonavir.	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre darunavir de forma conjunta con un producto que contenga drospirenona, debido a la posibilidad de que se produzca hiperpotasemia
Etinilestradiol Noretindrona 35 µg/1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretindrona AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindrona C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretindrona C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> con darunavir/ritonavir	Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos estrogénicos en combinación con darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.  Los pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controladas clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.
<b>ANTAGONISTAS OPIOIDES</b>		
Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de darunavir potenciado y naloxegol está contraindicada.
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)</b>		
Para el tratamiento de la disfunción eréctil Avanafil Sildenafil Tadalafilo Vardenafil	En un estudio de interacción <sup>#</sup> , se constató una exposición sistémica comparable a sildenafil tras una dosis única oral de 100 mg de sildenafil solo y de una dosis única oral de 25 mg de sildenafil administrado de forma conjunta con darunavir y dosis bajas de ritonavir.	La combinación de avanafil y darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3). La administración simultánea de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir se debe hacer con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafil no superiores a 10 mg en 72 horas.

Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil	No se ha estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y administrado de forma conjunta darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil. (inhibición de CYP3A)	No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar administrado de forma conjunta con darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3). No se recomienda la coadministración de tadalafil con darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
Omeprazol 20 mg una vez al día	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral)Zolpidem	No se ha estudiado. Los sedantes/hipnóticos son ampliamente metabolizados por el CYP3A. La administración de forma conjunta con Darunavir/ritonavir puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos.  Si darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se administra conjuntamente con midazolam parenteral, se puede producir un gran aumento en la concentración de esta benzodiazepina. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3-4 veces los niveles plasmáticos de midazolam.	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos.  Si darunavir con dosis bajas de ritonavir se coadministra de forma conjunta con midazolam parenteral, se debe administrar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, que garantice una vigilancia médica estrecha del paciente y adecuado control médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento.
Midazolam (oral) Triazolam		Darunavir con dosis bajas de ritonavir está contraindicado con triazolam o midazolam oral (ver sección 4.3)

<b>TRATAMIENTO PARA LA EYACULACIÓN PRECOZ</b>		
Dapoxetina	No estudiado	La administración conjunta de darunavir potenciado con dapoxetina está contraindicada.
<b>MEDICAMENTOS UROLÓGICOS</b>		
Fesoterodina Solifenacina	No estudiado.	Utilizar con precaución. Monitorizar las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina, puede ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina.

# Se han realizado estudios con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con una pauta posológica diferente (ver sección 4.2 Posología).

† En pacientes con VIH, no se han establecido la eficacia y seguridad del uso de darunavir con 100 mg de ritonavir y otros IP del VIH (p.ej., (fos) amprenavir y tipranavir). De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, por lo general no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa.

‡ El estudio se llevó a cabo con tenofovir disoproxil fumarato en dosis de 300 mg una vez al día.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

En general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y por tanto, reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el resultado del embarazo con el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales, no han revelado efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el crecimiento postnatal (ver sección 5.3).

Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir sólo debe usarse en el embarazo, si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

##### Lactancia

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 que en dosis altas (1.000 mg/kg/día) provoca toxicidad en la cría.

Debido a poder producir reacciones adversas en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que no den el pecho a sus hijos si ellas reciben Darunavir Krka.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

##### Fertilidad

No se dispone de datos del efecto de darunavir sobre la fertilidad de los seres humanos. En ratas no se han observado efectos de darunavir sobre el apareamiento ni la fertilidad (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Darunavir en combinación con ritonavir a dosis bajas sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos pacientes describen

mareos durante el tratamiento con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, hecho que conviene tener en cuenta al valorar la capacidad de una persona para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo clínico (N=2.613 en pacientes que han sido tratados previamente y que han iniciado el tratamiento con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día), el 51,3% de los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa. La duración total media del tratamiento para los sujetos fue de 95,3 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos y de forma espontánea son diarrea, náuseas, erupción, cefalea y vómitos. Las reacciones adversas más frecuentes de carácter grave son fallo renal agudo, infarto de miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y pirexia.

En el análisis a las 96 semanas, el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en pacientes naïve, fue semejante al observado en pacientes que habían sido previamente tratados con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, excepto por las náuseas, las cuales fueron observadas más frecuentemente en pacientes naïve. Se produjeron náuseas de intensidad leve. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en el análisis a las 192 semanas en pacientes naïve en los que la duración media de tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día fue de 162,5 semanas.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por categorías según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen a continuación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 4. Reacciones adversas observadas con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos y poscomercialización.**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA Categoría de frecuencias	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
poco frecuente	herpes simple
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
rara	aumento del recuento de eosinófilos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
<i>Trastornos endocrinos</i>	
poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	

frecuente	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
poco frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
frecuente	insomnio
poco frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
rara	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos
poco frecuente	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia
rara	síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
<i>Trastornos oculares</i>	
poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmía
rara	alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
poco frecuente	vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	
poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, taquicardia
rara	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	
poco frecuente	hipertensión, rubor
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
rara	rinorrea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
muy frecuente	diarrea
frecuente	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral
rara	estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua saburral

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
frecuente poco	aumento de la alanina aminotransferasa
frecuente	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de la transaminasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gamma-glutamil transferasa
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
frecuente	erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, erupción eritematoso y prurítico), prurito
poco frecuente	angioedema, erupción generalizado, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uña
rara	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión en la piel, xeroderma
frecuencia no conocida	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
rara	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
poco frecuente	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina sérica, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, condición anormal de orinar frecuente
rara	disminución del aclaramiento renal de la creatinina
rara	nefropatía por depósito de cristales <sup>§</sup>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
frecuente poco	astenia, fatiga
frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
rara	escalofríos, sensación anormal, xerosis

<sup>§</sup> reacción adversa identificada durante la comercialización. Conforme a las directrices relativas al resumen de las características del producto (Revisión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de esta reacción adversa después de la comercialización se determinó utilizando la "Regla del 3".

## Descripción de algunas reacciones adversas

### *Erupción*

En los ensayos clínicos, la erupción fue mayoritariamente de leve a moderada, a menudo apareciendo en las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la administración continua del medicamento. En casos de erupción cutánea grave, ver las advertencias en la sección 4.4

Durante el programa de desarrollo clínico de raltegravir en pacientes previamente tratados, la erupción, independientemente de la causalidad fue observada más frecuentemente en tratamientos con darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir. La erupción considerado por el investigador como relacionada con el fármaco ocurrió a frecuencias similares. La frecuencia de erupción ajustada a la exposición (todo debido a causalidad) fue de 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR), respectivamente; y la erupción relacionado con el fármaco fue 2,4, 1,1 y 2,3 por 100 PYR, respectivamente. Las erupciones observados en estudios clínicos fueron de leves a moderadas en gravedad y no resultaron en una interrupción de la terapia (ver sección 4.4).

### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

### *Alteraciones musculoesqueléticas*

Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los INTIs, se han descrito elevaciones de la CPK, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis.

Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado (TARC). Se desconoce la frecuencia de dicho trastorno (ver sección 4.4).

### *Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune*

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC), en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

### *Hemorragia en pacientes hemofílicos*

Se han notificado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que están recibiendo inhibidores de la proteasa antirretroviral (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos se basa en el análisis de los datos de seguridad a 48 semanas de tres ensayos Fase II. Se evaluaron las siguientes poblaciones de pacientes (ver sección 5.1):

- 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con TAR de entre 6 a 17 años de edad y con un peso de al menos 20 kg, que recibieron comprimidos de darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
- 21 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con TAR de entre 3 a menos de 6 años de edad y con un peso entre 10 kg y menos de 20 kg (16 participantes con peso de 15 kg a menos de 20 kg) que recibieron suspensión oral de darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
- 12 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 naïve al tratamiento ARV de entre 12 a 17 años

de edad y con un peso de al menos 40 kg, que recibieron comprimidos de darunavir con dosis bajas de ritonavir una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 5.1).

En general, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta.

#### Otras poblaciones especiales

##### *Pacientes co-infectados por virus de hepatitis B y/o C*

Entre 1.968 pacientes previamente tratados que estaban recibiendo DARUNAVIR administrado de forma conjunta con ritonavir 600/100 mg dos veces al día, 236 pacientes fueron co-infectados por hepatitis B o C. Los pacientes co-infectados tuvieron mayor probabilidad de tener elevados los niveles de las transaminasas hepáticas en la situación basal y durante el tratamiento, que aquellos que no tenían hepatitis viral crónica (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

Existe una experiencia limitada en relación con la sobredosis aguda de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir. Se han administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 3.200 mg de darunavir como solución oral sola y de hasta 1.600 mg de la formulación en comprimidos de darunavir en combinación con ritonavir, sin efectos sintomáticos adversos.

No hay un antídoto específico para la sobredosis de darunavir. El tratamiento de la sobredosis de darunavir consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. 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.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la proteasa, código ATC: J05AE10.

##### Mecanismo de acción

Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 ( $K_D$  de  $4,5 \times 10^{-12} M$ ). Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

##### Actividad antiviral in vitro

Darunavir es activo frente a las cepas de laboratorio y los aislamientos clínicos del VIH-1 y frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 en las líneas celulares T, las células mononucleares de la sangre periférica humana y los macrófagos/monocitos humanos infectados de forma aguda, con la mediana de

los valores de concentraciones eficaces al 50% (CE<sub>50</sub>) que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demuestra actividad antiviral in vitro frente a una amplia gama de cepas primarias de los grupos M (A, B, C, D, E, F, G) y O del VIH-1, con valores CE50 entre < 0,1 y 4,3 nM.

Estos valores CE<sub>50</sub> son muy inferiores a los límites de concentración tóxica celular de 50%, que oscilan entre 87 µM y >100 µM.

### Resistencia

La selección in vitro de virus resistentes a darunavir de una cepa salvaje de VIH-1 fue muy larga (> 3 años). Los virus seleccionados no crecieron en presencia de concentraciones de darunavir superiores a 400 nM. Los virus seleccionados en esas condiciones y que mostraron una sensibilidad menor a darunavir (23-50 veces) contenían sustituciones de 2 a 4 aminoácidos en el gen de la proteasa. El descenso de la sensibilidad a darunavir en los virus emergentes en la selección experimental podría no ser explicada por las mutaciones emergentes de estas proteasas.

Los datos de los ensayos clínicos realizados en pacientes previamente tratados con TAR (el ensayo *TITAN* y el análisis conjunto de los ensayos *POWER* 1, 2 y 3 y los ensayos *DUET* 1 y 2) mostraron que la respuesta virológica a darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir fue disminuyendo cuando basalmente estaban presentes 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V y L89V) o cuando estas mutaciones se desarrollaron durante el tratamiento.

El incremento del fold change en el valor CE<sub>50</sub> (FC) de darunavir en la visita basal se asoció con la disminución de la respuesta virológica. Se identificaron puntos de corte inferior y superior de 10 y 40. Las cepas con fold change basal ≤ 10 son sensibles; las cepas con un fold change mayor de 10 a 40 desarrollaron una disminución de la sensibilidad; las cepas con fold change > 40 son resistentes (ver Resultados clínicos).

Virus aislados de los pacientes tratados con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día que experimentaron fracaso virológico por rebote que fueron sensibles a tipranavir en la visita basal permanecieron sensibles a tipranavir después del tratamiento en la enorme mayoría de los casos.

Los ratios más bajos de desarrollo de resistencia al virus VIH se observaron en los pacientes naïve tratados con TAR que son tratados por primera vez con darunavir en combinación con otros TAR.

**Tabla 5: Desarrollo de mutaciones de la proteasa del VIH-1 y pérdida de sensibilidad a los inhibidores de la proteasa en fracasos virológicos en la variable de los ensayos ARTEMIS, ODIN y TITAN.**

	ARTEMIS Semana 192	ODIN Semana 48		TITAN Semana 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg una vez al día N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg una vez al día N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día N=298
Número total de fracasos virológicos <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebotadores	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Pacientes nunca suprimidos	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Número de pacientes con fracaso virológico y genotipos pareados basales/ <i>endpoint</i> , desarrollando mutaciones <sup>b</sup> en el <i>endpoint</i> , n/N				

Mutaciones primarias (principales) en IP IP RAMs	0/43 4/43	1/60 7/60	0/42 4/42	6/28 10/28
Número de pacientes con fracaso virológico y fenotipos pareados basales/ <i>endpoint</i> , mostrando pérdida de sensibilidad a inhibidores de la proteasa en el <i>endpoint</i> comparado con el estado basal, n/N				
Inhibidores de proteasa (IP)				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> algoritmo TLOVR no FV censurado basado en carga viral < 50 copias/ml, excepto en el ensayo *TITAN* (carga viral < 400 copias/ml)

<sup>b</sup> listados de mutaciones IAS-USA

### Resistencia cruzada

El fold change de darunavir fue menor de 10 veces para el 90% de 3.309 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir, lo que demuestra que los virus resistentes a la mayor parte de los IPs siguen siendo sensibles a darunavir.

En los fracasos virológicos del ensayo ARTEMIS no se observó resistencia cruzada con los inhibidores de la proteasa.

### Resultados clínicos

#### Pacientes adultos

Para ver los resultados del ensayo clínico realizado en pacientes adultos naïve al TAR, ir al Resumen de las Características del Producto de Darunavir Krka 400 mg y 800 mg.

#### *Eficacia de Darunavir Krka 600 mg dos veces al día administrado de forma conjunta con 100 mg de ritonavir dos veces al día en pacientes tratados previamente con antirretrovirales*

La evidencia de eficacia de darunavir/ritonavir (600/100 mg una vez al día) está basada en el análisis de 96 semanas del ensayo clínico TITAN de Fase III en pacientes naïve a lopinavir previamente tratados con TAR, en el análisis de 48 semanas del ensayo clínico Fase III ODIN en pacientes previamente tratados con TAR sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir, y sobre los datos de los análisis de 96 semanas de los ensayos en Fase IIb POWER 1 y 2, en pacientes previamente tratados con TAR con alto nivel de resistencia a IP.

**TITAN** es un ensayo Fase III aleatorizado, controlado, abierto que compara DARUNAVIR administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) versus lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces al día) en pacientes adultos infectados por VIH-1 tratados previamente con TAR naïve a lopinavir. Ambos grupos usaron un régimen optimizado (OBR) consistiendo en al menos 2 antirretrovirales (ITIAN con o sin ITINAN).

La siguiente tabla muestra los datos de eficacia en el ensayo TITAN del análisis a las 48 semanas.

**Tabla 6: Datos de eficacia en el ensayo TITAN del análisis a las 48 semanas**

TITAN
-------

Resultados	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + OBR N=297	Diferencia de tratamiento (95% IC de diferencia)
Carga viral < 50 copias/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
Mediana de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Imputaciones según el algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Basado en una aproximación normal de la diferencia en % de respuesta

<sup>c</sup> NC=F

En el análisis de 48 semanas se demostró (en el margen predefinido de no inferioridad del 12%) la no inferioridad en la respuesta virológica al tratamiento de darunavir/ritonavir, definida como el porcentaje de pacientes con nivel plasmático de ARN VIH-1 < 400 y < 50 copias/ml, tanto en el análisis por protocolo, como por intención de tratar. Estos resultados se confirmaron en el análisis de datos de 96 semanas de tratamiento en el ensayo TITAN, con un 60,4% de pacientes en el grupo de darunavir/ritonavir teniendo ARN VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 96, comparado al 55,2% en el grupo de lopinavir/ritonavir [diferencia: 5,2%, 95% IC (-2,8; 13,1)].

*ODIN* es un ensayo Fase III, aleatorizado, abierto que compara darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día versus darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en pacientes infectados con el virus VIH-1 previamente tratados con TAR con la prueba de resistencia genotípica realizada en el screening no mostrando mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (p. ej. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) y una carga viral plasmática en el screening > 1.000 copias/ml. El análisis de eficacia está basado en el tratamiento durante 48 semanas (ver la tabla de abajo). Ambos grupos usaron un tratamiento de base optimizado (TBO) de ≥ 2 ITIANs.

**Tabla 7: Análisis de eficacia del ensayo ODIN.**

ODIN			
Resultados	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=296	Diferencia en el tratamiento (95% CI)
HIV-1 RNA < 50 copias/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Con una carga viral Basal (copias/ml) < 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100,000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Con un recuento de linfocitos CD4+ en el estado basal (x 10 <sup>6</sup> /L) ≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Con subtipo VIH-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Otro <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Cambio en la media del recuento de linfocitos	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

CD4+ desde el estado basal (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>			
--	--	--	--

<sup>a</sup> Imputaciones según algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Basado en una aproximación normal de la diferencia en % de respuesta

<sup>c</sup> Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, y CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Diferencia en medias

<sup>e</sup> Imputaciones de la última observación llevada adelante

A las 48 semanas, la respuesta virológica, definida como el porcentaje de pacientes con el nivel de carga viral < 50 copias/ml, con tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día demostró ser no inferior (en el margen predefinido de no inferioridad de 12%) comparado con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, tanto por los análisis por ITT como por protocolo (PP).

Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no se debería usar en pacientes con una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir o carga viral ≥ 100.000 copias/ml o recuento de linfocitos CD4+ < 100 células x 10<sup>6</sup>/L (ver sección 4.2 y 4.4). La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.

**POWER 1** y **POWER 2** son ensayos aleatorizados y controlados, comparando darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un grupo control que recibió un régimen de inhibidores de la proteasa (IPs) seleccionados por el investigador en pacientes infectados por el VIH-1 que habían fracasado a más de un tratamiento previo que contuviera a un IP. Se usó un OBR formado por al menos dos ITIANS, con o sin enfuvirtida (ENF) en ambos ensayos.

En la tabla siguiente se muestran los datos de eficacia obtenidos en los análisis efectuados a las 48 semanas y 96 semanas en el conjunto de los ensayos **POWER 1** y **POWER 2**.

**Tabla 8. Datos conjuntos de POWER 1 y POWER 2**

Resultados	Semana 48			Semana 96		
	darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día n=131	Control n=124	Diferencia de tratamiento	DARUNAVIR/ritonavir 600/100 mg dos veces al día n=131	Control n=124	Diferencia de tratamiento
Carga viral < 50 copias/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Media de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Imputaciones según algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Imputación de la última observación llevada adelante

<sup>c</sup> Intervalos de confianza del 95%.

Los análisis de datos durante 96 semanas de tratamiento en los ensayos **POWER** demostraron la eficacia antirretroviral mantenida en el tiempo y el beneficio inmunológico.

De los 59 pacientes que alcanzaron una supresión viral completa (<50 copias/ml) en la semana 48, 47 pacientes (el 80% de los respondedores en la semana 48) mantuvieron la respuesta en la semana 96.

*Genotipo o fenotipo basal y respuesta virológica*

Se demostró que el genotipo a nivel basal y el *fold change* de darunavir (cambio en la sensibilidad relativa a referencia) son un factor predictivo de respuesta virológica.

**Tabla 9. Proporción de pacientes (%) con respuesta (ARN VIH-1 <50 copias/ml en la semana 24) a DARUNAVIR administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) por genotipo basal<sup>a</sup> y fold change de darunavir a nivel basal y por uso de enfuvirtida (ENF): Análisis de pacientes tratados de los ensayos POWER y DUET.**

	Número de mutaciones basales <sup>a</sup>				FC basal de DRV <sup>b</sup>			
	Todos los intervalos	0-2	3	≥ 4	Todos los intervalos	≤ 10	10-40	> 40
Respuesta (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 24) %, n/N								
Todos los pacientes	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacientes tratados previamente o no con ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacientes no tratados previamente con ENF <sup>d</sup> ( <i>naïve</i> )	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Número de mutaciones de la lista de mutaciones asociadas con una menor respuesta a DARUNAVIR/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V)

<sup>b</sup> *fold change* en CE<sub>50</sub>

<sup>c</sup> “Pacientes tratados previamente o no con ENF” son pacientes que no usaron ENF o que usaron ENF pero no por primera vez

<sup>d</sup> “Pacientes no tratados previamente con ENF” son pacientes que usaron ENF por primera vez

#### Pacientes pediátricos

Para ver los resultados de los ensayos clínicos en pacientes pediátricos naïve al tratamiento ARV de entre 12 a 17 años de edad, consulte el Resumen de las Características del Producto para Darunavir Krka 400 mg y 800 mg comprimidos.

#### Pacientes pediátricos previamente tratados con TAR de entre 6 años a menos de 18 años de edad, con un peso de al menos 20 kg

DELPHI es un ensayo abierto Fase II para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de darunavir con dosis bajas de ritonavir en 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con TAR, de entre 6 a 17 años de edad que pesan al menos 20 kg. Estos pacientes recibieron darunavir/ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.2 para posología recomendada por peso corporal). La respuesta virológica se definió como una disminución de la carga viral del ARN plasmático del VIH-1 de al menos 1,0 log<sub>10</sub> versus la basal.

En el estudio, los pacientes con riesgo de interrumpir el tratamiento debido a intolerancia a la solución oral de ritonavir (p. ej. aversión al gusto) se les permitió cambiar a la formulación de cápsula. De los 44 pacientes que tomaban solución oral de ritonavir, 27 se cambiaron a la formulación de cápsulas de 100 mg y no se observaron cambios en seguridad debido al exceso de la dosis de ritonavir basada en el peso.

**Tabla 10. Resultados en la semana 48 en el estudio Delphi**

Resultados a la semana 40	darunavir/ritonavir
---------------------------	---------------------

	N=80
Pacientes (%) con ARN VIH-1 < 50 copias/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
Media de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Imputaciones según algoritmo TLOVR.

<sup>b</sup> Pacientes que no completaron el ensayo están imputados como fracaso: en los pacientes que interrumpieron prematuramente se imputa un cambio igual a 0.

Según el algoritmo de TLOVR de no tener en cuenta los pacientes sin fracaso virológico, 24 (30,0%) pacientes presentaron fracaso virológico, de los cuales 17 (21,3%) pacientes fueron rebotes y 7 (8,8%) pacientes fueron no respondedores.

#### Pacientes pediátricos previamente tratados con TAR de entre 3 a menos de 6 años de edad

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de darunavir/ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales fueron evaluadas en el ensayo **ARIEL**, un ensayo Fase II, abierto realizado en 21 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con TAR y con edades entre 3 y menos de 6 años de edad y con un peso entre 10 kg y menos de 20 kg. Los pacientes recibieron una posología de tratamiento en función de su peso dos veces al día; los pacientes con un peso entre 10 kg y menos de 15 kg recibieron 25/3 mg/kg de darunavir/ritonavir dos veces al día, y los pacientes con un peso entre 15 kg y menos de 20 kg recibieron 375/50 mg de darunavir/ritonavir dos veces al día. En la semana 48, se evaluó la respuesta virológica, definida como el porcentaje de pacientes con carga viral en plasma confirmada < 50 copias/ml, en 16 pacientes pediátricos de 15 kg a menos de 20 kg y en 5 pacientes pediátricos de 10 kg a menos de 15 kg que recibieron darunavir/ritonavir en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.2 para las recomendaciones de dosis por peso corporal).

**Tabla 11. Resultados en la semana 48 en el estudio Ariel**

Resultados en la semana 48	DARUNAVIR/ritonavir	
	10 kg a < 15 kg N=5	15 kg a < 20 kg N=16
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
porcentaje de cambio de CD4+ desde el valor basal <sup>b</sup>	4	4
cambio medio en el recuento celular de CD4+ desde el valor basal <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Imputaciones según el algoritmo TLOVR.

<sup>b</sup> NC=F

Hay datos limitados de eficacia en pacientes pediátricos con peso menor a 15 kg y no se puede hacer una recomendación sobre la posología.

#### *Embarazo y posparto*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día u 800/100 mg una vez al día) en combinación con un tratamiento de base fue evaluado en un ensayo clínico de 36 mujeres embarazadas (18 en cada grupo) durante el segundo y tercer trimestre, y posparto. La respuesta virológica se mantuvo a lo largo del periodo de estudio en ambos grupos. No ocurrió transmisión madre-hijo en los niños nacidos de 31 pacientes que estuvieron con tratamiento antirretroviral durante el parto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad clínicamente relevantes comparados con el perfil de seguridad conocido de darunavir/ritonavir en pacientes adultos infectados por el VIH-1 (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de darunavir, administrado de forma conjunta 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. La mayor exposición a darunavir de los pacientes infectados por el VIH-1, en comparación con las personas sanas, podría explicarse por las mayores concentraciones de la glucoproteína  $\alpha$ 1-ácida (GAA) de los primeros, que facilita la unión del fármaco a la GAA plasmática y, por tanto, el aumento de sus concentraciones plasmáticas.

Darunavir se metaboliza fundamentalmente a través del CYP3A. Ritonavir inhibe al CYP3A y, por tanto, incrementa considerablemente la concentración plasmática de darunavir.

#### Absorción

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. El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir fue de un incremento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica a darunavir cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral, combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día (ver sección 4.4).

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa de darunavir en presencia de dosis bajas de ritonavir, es menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de Darunavir Krka 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%. Darunavir se une sobre todo a la glucoproteína  $\alpha$ 1-ácida 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 100 mg de ritonavir, dos veces al día.

#### Biotransformación

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  $^{14}\text{C}$ -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 contra el VIH de tipo salvaje que es al menos 10 veces inferior a la de darunavir.

#### Eliminación

Después de una dosis de 400/100 mg de  $^{14}\text{C}$ -darunavir con ritonavir, aproximadamente 79,5% y 13,9% de la cantidad administrada, se recuperó 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. La semivida de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas cuando se combinó con ritonavir.

Los aclaramientos intravenosos de darunavir solo (150 mg) y en presencia de dosis bajas de ritonavir fueron de 32,8 l/hora y 5,9 l/hora, respectivamente.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado dos veces al día en 74 pacientes pediátricos previamente tratados de 6 a 17 años de edad que pesan al menos 20 kg, mostró que la dosis administrada de darunavir/ritonavir basada en el peso corporal dio lugar a una exposición de darunavir comparable a la de adultos que habían recibido darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado dos veces al día en 14 pacientes pediátricos previamente tratados de 3 a menos de 6 años de edad y con un peso entre al menos 15 kg y menos de 20 kg, mostró que el resultado en la exposición a darunavir de dosis en función del peso era comparable al alcanzado en los adultos que habían recibido 600/100 mg de darunavir/ritonavir dos veces al día (ver sección 4.2).

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado una vez al día en 12 pacientes pediátricos naïve al tratamiento ARV, de edades de entre 12 y menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, mostró que la dosis administrada de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día resulta en una exposición a darunavir que era comparable a la alcanzada en los pacientes adultos que recibían darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día. Por tanto, se puede utilizar la misma dosis una vez al día en pacientes adolescentes previamente tratados de entre 12 y menos de 18 años de edad y al menos 40 kg de peso sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)\*, con una carga viral  $< 100.000$  copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+  $\geq 100$  células  $\times 10^6/L$  (ver sección 4.2).

\*Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado una vez al día en 10 pacientes pediátricos previamente tratados, de 3 a menos de 6 años y con un peso de al menos 14 kg a menos de 20 kg, mostró que las dosis basadas en el peso como resultado de la exposición a darunavir eran comparables a las alcanzadas en adultos que recibían darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día (ver sección 4.2). Además, el modelo farmacocinético y la simulación de las exposiciones a darunavir en los pacientes pediátricos a lo largo de las edades de 3 a menos de 18 años confirmó la exposición a darunavir observada en los ensayos clínicos y permitió identificar las pautas posológicas de darunavir/ritonavir una vez al día basadas en el peso para los pacientes pediátricos con un peso de al menos 15 kg que eran pacientes pediátricos naïve al tratamiento ARV o previamente tratados sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)\*, con una carga viral  $< 100.000$  copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+  $\geq 100$  células  $\times 10^6/L$  (ver sección 4.2).

\*DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

#### *Población 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 ( $n = 12$  pacientes, edad  $\geq 65$  años) (ver sección 4.4). Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, estaban disponibles sólo datos limitados.

#### *Género*

El análisis farmacocinético de población demostró una exposición a darunavir ligeramente mayor (16,8%) en las mujeres infectadas por el VIH, en comparación con los varones. Esta diferencia no es clínicamente importante.

### *Insuficiencia renal*

Los resultados de un estudio de balance de masa efectuado con  $^{14}\text{C}$ -darunavir con ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada se excreta intacta por la orina.

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 (A<sub>1</sub>Cr de 30–60 ml/min, n=20) (ver secciones 4.2 y 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

Darunavir se metaboliza y elimina fundamentalmente por el hígado. En un ensayo de dosis múltiple con darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que las concentraciones plasmáticas totales de darunavir en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A, n=8) y moderada (Child-Pugh Clase B, n=8) fueron comparables con las de los sujetos sanos. Sin embargo, las concentraciones libres de darunavir fueron aproximadamente 55% (Child-Pugh Clase A) y 100% (Child-Pugh Clase B) más altas, respectivamente. La importancia clínica de este incremento se desconoce, por lo tanto, darunavir se debe usar con precaución. Todavía no se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de darunavir (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

### *Embarazo y posparto*

La exposición a darunavir total y ritonavir después de tomar darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral fue en general más baja durante el embarazo comparado con el posparto. Sin embargo, para darunavir libre (es decir, activo), los parámetros farmacocinéticos estuvieron menos reducidos durante el embarazo comparado con el posparto, debido al aumento de la fracción libre de darunavir durante el embarazo en comparación con el posparto.

**Tabla 12. Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/ritonavir a dosis de 600/100 mg dos veces al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y posparto**

Farmacocinética de darunavir total (media $\pm$ DE)	Segundo trimestre de embarazo (n=12) <sup>a</sup>	Tercer trimestre de embarazo (n=12)	Posparto (6-12 semanas) (n=12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.668 $\pm$ 1.097	5.328 $\pm$ 1.631	6.659 $\pm$ 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39.370 $\pm$ 9.597	45.880 $\pm$ 17.360	56.890 $\pm$ 26.340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.922 $\pm$ 825.	2.661 $\pm$ 1.269	2.851 $\pm$ 2.216

<sup>a</sup> n=11 para AUC<sub>12h</sub>

**Tabla 13. Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/ritonavir a dosis de 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y posparto**

Farmacocinética de darunavir total (media $\pm$ DE)	Segundo trimestre de embarazo (n=17)	Tercer trimestre de embarazo (n=15)	Posparto (6-12 semanas) (n=16)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.964 $\pm$ 1.505	5.132 $\pm$ 1.198	7.310 $\pm$ 1.704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62.289 $\pm$ 16.234	61.112 $\pm$ 13.790	92.116 $\pm$ 29.241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.248 $\pm$ 542	1.075 $\pm$ 594	1.473 $\pm$ 1.141

En las mujeres que reciben darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores medios intra-individuales de C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> y C<sub>min</sub> para darunavir

total fueron 28%, 26% y 26% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12h}$  y  $C_{\min}$  para darunavir total fueron 18%, 16% más bajos y 2% más altos, respectivamente, en comparación con posparto.

En las mujeres que reciben darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores medios intra-individuales de  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  y  $C_{\min}$  para darunavir total fueron 33%, 31% y 30% más bajos, respectivamente, en comparación con posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  y  $C_{\min}$  para darunavir total fueron 29%, 32% y 50% más bajos, respectivamente, en comparación con posparto.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicología en animales que han sido expuestos a niveles de exposición clínicos, con darunavir sin combinar en ratones, ratas y perros y en combinación con ritonavir en ratas y perros.

En los estudios sobre toxicidad con dosis repetidas llevados a cabo en ratones, ratas y perros, se observaron únicamente efectos moderados de darunavir. En roedores, los órganos diana identificados fueron el sistema hematopoyético, el sistema de coagulación de la sangre, el hígado y el tiroides. Se constató un descenso variable pero limitado de los parámetros eritrocitarios, junto con elevación del tiempo parcial de tromboplastina activada.

Se observaron cambios en el hígado (hipertrofia hepatocitaria, vacuolización, aumento de enzimas hepáticas) y en el tiroides (hipertrofia folicular). En la rata, la combinación de darunavir con ritonavir, conduce a un pequeño incremento en el efecto sobre parámetros eritrocitarios, hígado y tiroides y aumento de incidencia de fibrosis en los islotes pancreáticos (sólo en ratas macho) comparado con tratamiento con darunavir solo. En el perro, no se hallaron signos de toxicidad importantes ni órganos diana hasta exposiciones equivalentes a la exposición clínica con la dosis recomendada.

En un estudio realizado en ratas, el número de cuerpos lúteos e implantaciones fueron inferiores en los casos de toxicidad materna. Por otro lado, no se constataron efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad con la administración de dosis de darunavir de hasta 1.000 mg/kg/día y niveles de exposición inferiores (área bajo la curva de 0,5 veces) a los del ser humano con la dosis clínicamente recomendada. Con valores similares de darunavir solo no se hallaron signos de teratogenia en ratas y conejos, ni tampoco en ratones tratados con el fármaco en combinación con ritonavir. Los niveles de exposición fueron inferiores a los alcanzados en el hombre con la dosis clínica recomendada. En un estudio de desarrollo pre y postnatal efectuado en ratas, darunavir administrado con y sin ritonavir, produjo una disminución transitoria del aumento del peso corporal de las crías pre-destete y hubo un retraso leve de la apertura de ojos y oídos. Darunavir en combinación con ritonavir causó una reducción del número de crías de rata que presentaron la respuesta refleja hacia el día 15 de lactancia y una supervivencia reducida de las crías durante la lactancia. Estos efectos pueden ser atribuidos a la exposición de las crías al principio activo en la leche materna y/o la toxicidad materna. Después del destete, no se apreciaron alteraciones funcionales asociadas a darunavir solo o combinado con ritonavir. En ratas jóvenes que reciben darunavir hasta los días 23-26, se observó un incremento de la mortalidad, con convulsiones en algunos animales. La exposición en plasma, hígado y cerebro fue considerablemente más alta que en ratas adultas después de dosis comparables en mg/kg entre los días 5 y 11 de vida. Después del día 23 de vida, la exposición fue comparable a la de las ratas adultas. El aumento de la exposición fue probablemente -al menos en parte- debido a la inmadurez de las enzimas que metabolizaban el fármaco en animales juveniles. No se observó mortalidad relacionada con el tratamiento en las ratas juveniles con dosis de 1.000 mg/kg de darunavir (dosis única) en el día 26 de vida o en 500 mg/kg (dosis repetida) a partir del día 23 al 50 de vida, y las exposiciones y el perfil de toxicidad fueron comparables con las observadas en las ratas adultas.

Darunavir con dosis bajas de ritonavir no se debe usar en pacientes pediátricos menores de 3 años, debido a las incertidumbres en cuanto a la velocidad de desarrollo de la barrera hematoencefálica y de

las enzimas hepáticas.

Se evaluó el potencial cancerígeno de darunavir mediante la administración oral masiva a ratones y ratas hasta 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 150, 450 y 1.000 mg/kg a ratones y dosis de 50, 150 y 500 mg/kg a ratas. Se observaron incrementos dosis-dependientes de la incidencia de adenomas hepatocelulares y carcinomas, en machos y hembras de ambas especies. En ratas macho se observó adenoma folicular de células tiroideas. La administración de darunavir, en ratones o ratas, no causó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de ningún otro tumor o neoplasia benigno o maligno. Los tumores hepatocelulares y de tiroides observados en roedores, se considera que son de importancia limitada en humanos. La administración repetida de darunavir a ratas, originó la inducción de enzimas microsómicas hepáticas y aumentó la eliminación de la hormona tiroidea, que predispone a ratas, pero no a humanos, a neoplasias de tiroides. En las dosis más altas ensayadas, las exposiciones sistémicas de darunavir (basadas en el AUC) fueron de entre 0,4 a 0,7 veces (ratones) y de 0,7 a 1 veces (ratas), las observadas en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas.

Después de 2 años de administración de darunavir a exposiciones iguales o por debajo de la exposición humana, se observaron cambios en el riñón de ratones (nefrosis) y ratas (nefropatía crónica progresiva).

Darunavir no fue mutagénico o genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* incluyendo ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames), aberración cromosómica en linfocitos humanos y en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

Celulosa, microcristalina  
Crospovidona  
Hidroxipropilcelulosa  
Sílice coloidal anhidra  
Celulosa microcristalina silicificada (celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra)  
Esterato de magnesio (E470b)

*Recubrimiento del comprimido:*

Alcohol polivinílico  
Macrogol  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro, amarillo (E172)  
Óxido de hierro, rojo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Para las condiciones de conservación tras la apertura, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco (HDPE), resistente a la manipulación de niños. Cierre de PP con un desecante:

- 30 comprimidos: 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película,
- 60 comprimidos: 2 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película,
- 90 comprimidos: 3 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película,
- 180 comprimidos: 6 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

### **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

30 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/005

60 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/006

90 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/007

180 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1249/008

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26 de enero de 2018

Fecha de la última renovación: 9 de noviembre de 2022

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Eslovenia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y  
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 400 mg comprimidos recubiertos con películas EFG

darunavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubiertos con película contiene 400 mg de darunavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con películas

30 comprimidos recubiertos con películas

60 comprimidos recubiertos con películas

90 comprimidos recubiertos con películas

180 comprimidos recubiertos con películas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

Fecha de apertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1249/001 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/002 60 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/003 90 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/004 180 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Darunavir Krka 400 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y  
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

darunavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de darunavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con películas

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

Fecha de apertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1249/001 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/002 60 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/003 90 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/004 180 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y  
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 600 mg comprimidos recubiertos con películas EFG

darunavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubiertos con película contiene 600 mg de darunavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
180 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

Fecha de apertura: \_\_\_\_\_

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

#### **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

#### **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

#### **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1249/005 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/006 60 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/007 90 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/008 180 comprimidos recubiertos con película

#### **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

#### **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

#### **15. INSTRUCCIONES DE USO**

#### **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Darunavir Krka 600 mg

#### **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

#### **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN

NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y  
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG

darunavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de darunavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con películas

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

Fecha de apertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1249/005 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/006 60 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/007 90 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/008 180 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES****INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
darunavir

## **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubiertos con película contiene 800 mg de darunavir.

## **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

## **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película

## **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

## **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

## **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

Fecha de apertura: \_\_\_\_\_

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO**

**CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1249/009 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/010 90 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Darunavir Krka 800 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y  
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG

darunavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 800 mg de darunavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con películas

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

Fecha de apertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1249/009 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1249/010 90 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Darunavir Krka 800 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Darunavir Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG Darunavir Krka 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG darunavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Darunavir Krka y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Darunavir Krka
3. Cómo tomar Darunavir Krka
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Darunavir Krka
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Darunavir Krka y para qué se utiliza

##### ¿Qué es Darunavir Krka?

Darunavir Krka contiene el principio activo darunavir. Darunavir Krka es un medicamento antirretroviral usado en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Pertenece a un grupo de medicamentos llamado inhibidores de la proteasa. Darunavir Krka reduce la cantidad de VIH presente en su cuerpo. Con ello, su sistema inmunitario mejorará y disminuirá el riesgo de sufrir enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

##### ¿Para qué se utiliza?

Los comprimidos de Darunavir Krka 400 mg y 800 mg se usan para tratar a los adultos y niños (a partir de los 3 años de edad y con al menos 40 kilogramos de peso), infectados por el VIH y:

- que no han usado otros fármacos antirretrovirales previamente.
- en ciertos pacientes que ya han utilizado otros fármacos antirretrovirales previamente (el médico lo determinará).

Darunavir Krka debe tomarse junto con una dosis baja de ritonavir y otros fármacos contra el VIH. Su médico le expondrá la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Darunavir Krka

##### No tome Darunavir Krka

- si es **alérgico** a darunavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece **problemas graves del hígado**. Pregunte a su médico si usted no está seguro de la gravedad de su enfermedad hepática. Podría ser necesaria la realización de algunas pruebas adicionales.

##### No combine Darunavir Krka con ninguno de los medicamentos siguientes

Si está tomando cualquiera de estos fármacos, consulte a su médico para cambiar a otro medicamento.

Medicamento	Finalidad del medicamento
<i>Avanafil</i>	tratamiento de la disfunción eréctil
<i>Astemizol o terfenadina</i>	tratamiento de los síntomas de la alergia
<i>Triazolam y midazolam (por vía oral)</i>	ayudarle a dormir y/o aliviar la ansiedad
<i>Cisaprida</i>	tratamiento de problemas de estómago
<i>Colchicina (si tiene problemas de riñón y/o hígado)</i>	tratamiento de la gota o de la fiebre mediterránea familiar
<i>Lurasidona, pimozida, quetiapina o sertindole</i>	tratamiento de problemas psiquiátricos
<i>Alcaloides del cornezuelo del centeno como ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina y metilergonovina</i>	tratamiento de dolores de cabeza tipo migraña
<i>Amiodarona, bepridilo, dronedarona, quinidina, ivabradina, ranolazina</i>	tratamiento de determinadas alteraciones cardíacas por ejemplo arritmias
<i>Lovastatina, simvastatina y lomitapida</i>	reducir los niveles de colesterol
<i>Rifampicina</i>	tratamiento de ciertas infecciones como la tuberculosis
La combinación de medicamentos <i>lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento contra el VIH pertenece a la misma clase que Darunavir Krka
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratar la infección de la hepatitis C
<i>Alfuzosina</i>	tratamiento del aumento de tamaño de la próstata
<i>Sildenafil</i>	tratamiento de la presión arterial alta en la circulación pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ayudar a detener la agregación plaquetaria durante el tratamiento en pacientes con antecedentes de infarto de corazón
<i>Naloxegol</i>	para tratar el estreñimiento inducido por opioides
<i>Dapoxetina</i>	para tratar la eyaculación precoz
<i>Domperidona</i>	para tratar las náuseas y vómitos

No combine Darunavir Krka con productos que contienen Hierba San Juan (*Hypericum perforatum*).

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Darunavir Krka.

Darunavir Krka no cura la infección por el VIH.

Las personas que toman Darunavir Krka pueden desarrollar otras infecciones u otras enfermedades que se asocian a la infección por el VIH. Debe mantener un contacto regular con su médico.

Las personas que toman Darunavir Krka pueden desarrollar una erupción en la piel. No es frecuente que la erupción sea grave o potencialmente mortal. Por favor, consulte con su médico si desarrolla una erupción.

Los pacientes que toman Darunavir Krka y raltegravir (para la infección por el VIH), puede que presenten erupciones (generalmente de carácter leve o moderado) más frecuentemente que los pacientes que toman cualquiera de los dos medicamentos de forma separada.

#### Informe a su médico sobre su situación ANTES y DURANTE su tratamiento

Asegúrese de que comprueba los puntos siguientes e informe a su médico en caso de que alguno

le aplique.

- Informe a su médico si ha sufrido alguna **enfermedad del hígado**, incluyendo la infección de la hepatitis B o C. Su médico valorará la gravedad de la enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar Darunavir Krka.
- Informe a su médico si tiene **diabetes**. Darunavir Krka puede provocar un aumento de la concentración de azúcar en sangre.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infección** (por ejemplo un aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y fiebre). En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH y antecedentes de infecciones oportunistas, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir las infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente.
- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca al tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.
- Informe a su médico si tiene **hemofilia**. Darunavir Krka puede incrementar el riesgo de hemorragia.
- Informe a su médico si es **alérgico a sulfonamidas** (por ejemplo usadas para el tratamiento de ciertas infecciones).
- Informe a su médico si advierte algún **problema óseo o muscular**. Algunos pacientes que utilizan tratamiento antirretroviral combinado pueden sufrir una osteopatía llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso). Algunos de los muchos factores de riesgo de padecer esta enfermedad, entre otros, son la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el empleo de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y un mayor índice de masa corporal. Los signos de osteonecrosis son dolor, malestar y rigidez de las articulaciones (sobre todo de la cadera, las rodillas y los hombros) y dificultad para moverse. Si advierte alguno de estos síntomas, por favor, diríjase a su médico.

### **Población de edad avanzada**

Darunavir Krka sólo ha sido usado en un número limitado de pacientes de 65 años o mayores. Si usted pertenece a este grupo de edad, por favor, hable con su médico para ver si puede usar Darunavir Krka.

### **Niños y adolescentes**

Los comprimidos de Darunavir Krka 400 mg y 800 mg no se usan en niños menores de 3 años de edad o con un peso inferior a 40 kilogramos.

### **Otros medicamentos y Darunavir Krka**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos **no se deben combinar** con Darunavir Krka. La lista puede consultarse en el apartado “No combine Darunavir Krka con ninguno de los medicamentos siguientes:”

En la mayoría de los casos, Darunavir Krka se puede combinar con medicamentos contra el VIH que pertenecen a otras clases [p.ej. INTIs (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos), INNTIs (inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos), antagonistas CCR5 e IFs (inhibidores de fusión)]. No se ha probado Darunavir Krka, con cobicistat o ritonavir, con todos los inhibidores de la proteasa (IPs) y no debe utilizarse con otros inhibidores de la proteasa del VIH. En algunos casos puede ser necesario cambiar la dosis de los otros medicamentos. Por tanto, si usted

toma otros medicamentos anti-VIH informe siempre a su médico y siga cuidadosamente sus instrucciones sobre qué medicamentos se pueden combinar.

Los productos siguientes pueden reducir la eficacia de Darunavir Krka. Informe a su médico si toma:

- *Fenobarbital, difenilhidantoína* (para prevenir convulsiones)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (para la infección por VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratar algunas infecciones como la tuberculosis)
- *Saquinavir* (para la infección por el VIH).

Darunavir Krka también puede influir sobre los efectos de otros medicamentos y su médico podría querer hacer algunos análisis de sangre adicionales. Informe a su médico si toma:

- *Amlodipino, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipino, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipino, nicardipino, propafenona, timolol, verapamilo* (para trastornos del corazón) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver aumentados.
- *Apixabán, dabigatrán etexilato, edoxabán, rivaroxaban, warfarina, clopidogrel* (para reducir la coagulación de la sangre) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver alterados.
- Anticonceptivos hormonales basados en estrógenos y tratamientos hormonales de sustitución. Darunavir Krka puede reducir su eficacia. Para el control de la natalidad, se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos no hormonales.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Darunavir Krka puede aumentar el riesgo de elevar los niveles de potasio por efecto de la drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para reducir el colesterol de la sangre). Puede haber un mayor riesgo de daño muscular. Su médico determinará qué tratamiento, para reducir el colesterol, le conviene más según sus circunstancias personales.
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Ciclosporina, everolímus, tacrolímus, sirolímus* (para inhibir el sistema inmunitario) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver aumentados.
- *Corticosteroides, incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estos medicamentos se usan para tratar alergias, asma, enfermedades inflamatorias del intestino, afecciones inflamatorias de la piel, los ojos, articulaciones y músculos, y otras afecciones inflamatorias. Estos medicamentos se suelen tomar por vía oral, inhalados, inyectados o aplicados sobre la piel. Si no se pueden usar alternativas, su uso sólo debe efectuarse después de una evaluación clínica y con un estrecho seguimiento por parte de su médico para evaluar los efectos adversos de los corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para el tratamiento de la dependencia de opiáceos)
- *Salmeterol* (medicamento para el tratamiento del asma)
- *Artemeter/lumefantrina* (una combinación de medicamentos para tratar la malaria)
- *Dasatinib, everolímus, irinotecán, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratar el cáncer)
- *Sildenafil, tadalafilo, vardenafilo* (para la disfunción eréctil o para tratar un trastorno del corazón y pulmón llamado hipertensión arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar la infección de la hepatitis C)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratar el dolor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratar los trastornos urológicos).

Su médico podría querer hacer algunos análisis de sangre adicionales y en ciertos casos, será necesario modificar la dosis de algunos medicamentos ya que al combinarse pueden verse afectados los efectos terapéuticos o adversos de éstos o de Darunavir Krka.

Informe a su médico si toma:

- *Dabigatrán etexilato, edoxabán, warfarina* (para reducir la coagulación de la sangre)
- *Alfentanilo* (inyectable analgésico de acción fuerte y corta que se utiliza en los procedimientos quirúrgicos)
- *Digoxina* (para el tratamiento de ciertos trastornos cardíacos)

- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar las infecciones causadas por hongos). Voriconazol sólo puede administrarse tras una evaluación médica.
- *Rifabutina* (contra infecciones bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafilo, tadalafil* (para la disfunción eréctil o presión arterial alta en la circulación pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratar la depresión y la ansiedad)
- *Maraviroc* (para tratar la infección por VIH)
- *Metadona* (para tratar la dependencia a narcóticos)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir crisis epilépticas o para tratar ciertos tipos de dolor neuropático)
- *Colchicina* (para el tratamiento de la gota o la fiebre Mediterránea familiar)
- *Bosentán* (para el tratamiento de la presión arterial alta en la circulación pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam cuando se administra en inyección oral, zolpidem* (agentes sedantes)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condiciones psiquiátricas).
- *Metformina* (para tratar la diabetes tipo II).

Esta **no** es una lista completa de medicamentos. Informe a su médico sobre **todos** los medicamentos que usted esté tomando.

#### **Toma de Darunavir Krka con alimentos y bebidas**

Ver sección 3 “Cómo tomar Darunavir Krka.”

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada o está planeando quedarse embarazada. Las mujeres embarazadas no deben tomar Darunavir Krka con ritonavir a menos que su médico se lo indique específicamente. Las mujeres embarazadas no deben tomar Darunavir Krka con cobicistat.

Teniendo en cuenta los posibles efectos adversos para el lactante, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos si están recibiendo Darunavir Krka.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3. Cómo tomar Darunavir Krka**

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por este prospecto o por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Aunque se encuentre mejor, no deje de tomar Darunavir Krka o ritonavir sin consultar con su médico.

Una vez iniciado el tratamiento, no se debe cambiar la dosis o la forma de la dosis ni interrumpir el tratamiento sin consultar con el médico.

Los comprimidos de Darunavir Krka 400 mg y 800 mg solo se deben usar para alcanzar la dosis diaria de 800 mg.

Este producto solo está disponible como comprimidos recubiertos con película y, por lo tanto, no es adecuado para pacientes que no pueden tragar comprimidos intactos, por ejemplo, niños pequeños. Para el uso en estos pacientes, se deben verificar las formulaciones más adecuadas que contienen darunavir para determinar su disponibilidad.

#### **Dosis para adultos que no han tomado antes medicamentos antirretrovirales (serán determinadas por su médico)**

La dosis habitual de Darunavir Krka es de 800 mg diarios (2 comprimidos que contiene cada uno 400 mg de Darunavir Krka o un comprimido que contiene 800 mg de Darunavir Krka). Usted debe tomar Darunavir Krka todos los días y siempre en combinación con 100 mg de ritonavir y con comida. Darunavir Krka no actúa correctamente sin ritonavir o sin comida. Usted debe comer o tomar un tentempié 30 minutos antes de tomar Darunavir Krka y ritonavir. El tipo de comida no importa. Aunque usted se encuentre mejor, no suspenda el tratamiento con Darunavir Krka y ritonavir sin consultar su médico.

#### **Instrucciones para adultos**

- Tome 2 comprimidos de 400 mg a la vez o un comprimido de 800 mg, una vez al día, todos los días.
- Tome Darunavir Krka siempre junto con 100 mg de ritonavir.
- Tome Darunavir Krka con comida.
- Trague los comprimidos con una bebida como agua o leche.
- Tome sus otros medicamentos contra el VIH en combinación con, Darunavir Krka y ritonavir, como su médico le recomienda.

#### **Dosis para adultos que han tomado antes medicamentos antirretrovirales (serán determinadas por su médico)**

Es posible que usted requiera una dosis diferente de Darunavir Krka que no pueda ser administrada con comprimidos de 400 mg u 800 mg. Hay otras formulaciones de Darunavir Krka disponibles.

La dosis es:

- 800 mg de Darunavir Krka (2 comprimidos que contienen 400 mg de Darunavir Krka o 1 comprimido que contiene 800 mg de Darunavir Krka) junto con 100 mg de ritonavir, una vez al día.
- O
- 600 mg de Darunavir Krka (1 comprimido que contiene 600 mg de Darunavir Krka) junto con 100 mg de ritonavir, dos veces al día.

Por favor hable con su médico para saber qué dosis es la correcta para usted.

#### **Dosis para niños a partir de los 3 años de edad con ritonavir, con al menos 40 kg de peso que no han tomado medicamentos antirretrovirales previamente (su médico lo determinará en este caso)**

- La dosis habitual de Darunavir Krka es de 800 mg (2 comprimidos que contienen 400 mg de Darunavir Krka cada uno o 1 comprimido que contiene 800 mg de Darunavir Krka) junto con 100 mg de ritonavir, una vez al día.

#### **Dosis para niños a partir de los 3 años de edad con ritonavir, con al menos 40 kg de peso que han tomado medicamentos antirretrovirales previamente (su médico lo determinará en este caso)**

La dosis es:

- 800 mg de Darunavir Krka (2 comprimidos que contienen 400 mg de Darunavir Krka cada uno o 1 comprimido de 800 mg de Darunavir Krka) junto con 100 mg de ritonavir, una vez al día.
- O
- 600 mg de Darunavir Krka (1 comprimido que contiene 600 mg de Darunavir Krka) junto con 100 mg de ritonavir, dos veces al día.

Por favor hable con su médico para saber qué dosis es la correcta para usted.

**Instrucciones para niños a partir de 3 años de edad con ritonavir, con al menos 40 kg de peso**

- Tome 800 mg de Darunavir Krka (2 comprimidos que contienen 400 mg de Darunavir Krka cada uno o 1 comprimido que contiene 800 mg de Darunavir Krka) a la misma hora, una vez al día, todos los días.
- Tome Darunavir Krka siempre con 100 mg de ritonavir.
- Tome Darunavir Krka con comida.
- Trague los comprimidos con bebida como agua o leche.
- Tome sus otros medicamentos contra el VIH en combinación con, Darunavir Krka y ritonavir, como su médico le recomiende.

**Si toma más Darunavir Krka del que debe**

Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

**Si olvidó tomar Darunavir Krka**

Si se da cuenta **en las 12 horas siguientes**, tome la dosis olvidada inmediatamente. Siempre con ritonavir y con alimento. Si se da cuenta **después de 12 horas**, omita esa toma y haga la siguiente toma de la forma acostumbrada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si vomita después de tomar Darunavir Krka y ritonavir**

Si vomita **en las 4 horas siguientes** a la toma del medicamento, deberá tomar otra dosis de Darunavir Krka y ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si vomita cuando han transcurrido **más de 4 horas** desde que tomó el medicamento, no es necesario que tome otra dosis de Darunavir Krka y ritonavir hasta la siguiente hora de administración prevista habitual

Póngase en contacto con su médico **si tiene dudas** sobre lo que debe hacer si olvida una dosis o vomita.

**No deje de tomar Darunavir Krka sin hablar antes con su médico**

Los medicamentos contra el VIH pueden hacer que se sienta mejor. Incluso aunque se encuentre mejor, no deje de tomar Darunavir Krka. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Durante la terapia del VIH puede haber un aumento en el peso, en los niveles de lípidos en sangre y en los niveles de glucosa. Esto se relaciona en parte con la salud restaurada y el estilo de vida, y en el caso de los lípidos en sangre a veces por los medicamentos contra el VIH en sí. Su médico evaluará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos este fármaco puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos**

Se han notificado casos de problemas en el hígado que ocasionalmente pueden ser graves. Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece el tratamiento con Darunavir Krka. Si tiene una infección crónica causada por la hepatitis B o C, su médico comprobará a menudo sus analíticas de sangre dado que existe una mayor probabilidad de desarrollar problemas en el hígado. Hable con su médico sobre los signos y síntomas de los problemas en el hígado. Estos pueden incluir que la piel y el blanco de los ojos se amarillee, oscurecimiento (color té) de la orina, heces de color pálido

(movimientos del intestino), náuseas, vómitos, pérdida de apetito, o dolor, sensación de dolor o molestias en el lado derecho por debajo de sus costillas.

Erupción de la piel (más frecuente cuando se utiliza en combinación con raltegravir), picores. La erupción de la piel suele ser de leve a moderada. Una erupción de la piel también puede ser un síntoma de una situación rara y grave. Por eso, es importante que hable con su médico si presenta una erupción. Su médico le aconsejará sobre cómo controlar los síntomas o si debe interrumpir Darunavir Krka.

Otros efectos adversos graves fueron diabetes (frecuente) e inflamación del páncreas (poco frecuente).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- diarrea.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- vómitos, náuseas, dolor o distensión abdominal, 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

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- dolor en el pecho, cambios en el electrocardiograma, movimientos rápidos del corazón
- disminución o anormal sensibilidad en la piel, hormigueo, trastorno de atención, pérdida de memoria, dificultad para mantener el equilibrio
- dificultad respiratoria, tos, hemorragia nasal, irritación de garganta
- inflamación del estómago o boca, ardor de estómago, arcadas, boca seca, molestias de abdomen, estreñimiento, eructar
- insuficiencia renal, cálculos renales, dificultad al orinar, orina excesiva o frecuente, a veces de noche
- urticaria, hinchazón grave de la piel y otros tejidos (sobre todo, los labios o los ojos), eczema, sudoración excesiva, sudores nocturnos, alopecia, acné, piel escamada, coloración de las uñas
- dolor muscular, calambres musculares o debilidad, dolores en las extremidades, osteoporosis
- función de glándula tiroides reducida. Esto se puede ver en un análisis de sangre.
- aumento de la presión arterial, rubor
- ojos rojos o secos
- fiebre, hinchazón de las extremidades inferiores por la retención de líquidos, malestar, irritabilidad, dolor
- síntomas de infección, herpes simple
- disfunción eréctil, aumento de tamaño de las mamas
- problemas para conciliar el sueño, somnolencia, depresión, ansiedad, sueños anormales, disminución del deseo sexual.

Efectos adversos raros (que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- una reacción llamada DRESS [erupción grave, que puede ir acompañada de fiebre, cansancio, hinchazón de la cara o ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de célula blanca de la sangre), daños en el hígado, riñón o pulmón]
- infarto de miocardio, movimientos lentos del corazón, palpitaciones
- alteración visual
- escalofríos, sensación rara
- una 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, labios secos, 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. Estos cambios se pueden ver en los análisis de sangre y/u orina. Su médico se los explicará. Por ejemplo: aumento en algunas células blancas de la sangre
- cristales de darunavir en el riñón que provocan enfermedad renal.

Algunos efectos adversos son típicos de los medicamentos contra el VIH que pertenecen a la misma familia que Darunavir Krka. Éstos son:

- dolores musculares, sensibilidad o debilidad. En raras ocasiones, estos trastornos musculares pueden ser graves.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación Darunavir Krka**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco, después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de cualquiera de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de Darunavir Krka**

- El principio activo es darunavir. Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg o 800 mg de darunavir.
- Los demás componentes son:
- En el núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, sílice coloidal anhidra, celulosa silificada microcristalina (celulosa microcristalina; sílice coloidal anhidra) y estearato de magnesio (E470b)
- En el recubrimiento del comprimido: alcohol polivinílico, macrogol, dióxido de titanio (E171), talco (E553b), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172) (sólo para los comprimidos de 400 mg).

##### **Aspecto de Darunavir Krka y contenido del envase**

*Los comprimidos de Darunavir Krka 400 mg son:*

Marrón amarillento, ovalado, comprimido biconvexo recubierto con película (comprimidos), marcado con S1 en un lado.

Dimensión del comprimido: 17 x 8,5 mm.

*Los comprimidos de Darunavir Krka 800 mg son:*

Rojo parduzco, ovalado, comprimido biconvexo recubierto con película (comprimidos), marcado con S3 en un lado.

Dimensión del comprimido: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en frascos que contienen 30 comprimidos (1 frasco con 30 comprimidos), 60 comprimidos (2 frascos, cada uno con de 30 comprimidos), 90 comprimidos (3 frascos, cada uno con de 30 comprimidos) y 180 comprimidos (6 frascos, cada uno con 30 comprimidos) en una caja.

Darunavir Krka 800 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en frascos que contienen 30 comprimidos (1 frasco con 30 comprimidos), 60 comprimidos (2 frascos, cada uno con de 30 comprimidos), 90 comprimidos (3 frascos, cada uno con de 30 comprimidos) en una caja.

Puede que no todos los formatos de envase estén comercializados.

**Titular de la autorización de comercialización**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

**Responsable de la fabricación**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

**България**

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filial

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Tηλ: + 30 2100101613

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**  
KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**  
KRKA France EurL  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**  
KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**  
KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**  
LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**  
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Kύπρος**  
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**  
KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**  
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**  
KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**  
KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**  
KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**  
KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**  
KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Este prospecto fue revisado por última vez**

Información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

### Darunavir Krka 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG darunavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Vea sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Darunavir Krka y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Darunavir Krka
3. Cómo tomar Darunavir Krka
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Darunavir Krka
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Darunavir Krka y para qué se utiliza

##### ¿Qué es Darunavir Krka?

Darunavir Krka contiene el principio activo darunavir. Darunavir Krka es un medicamento antirretroviral usado en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Pertenece a un grupo de medicamentos llamado inhibidores de la proteasa. Darunavir Krka reduce la cantidad de VIH presente en su cuerpo. Con ello, su sistema inmunitario mejorará y disminuirá el riesgo de sufrir enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

##### ¿Para qué se utiliza?

Darunavir Krka se usa para tratar a los adultos y niños a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kilogramos de peso, infectados por el VIH, que ya han utilizado otros fármacos antirretrovirales previamente.

Darunavir Krka debe tomarse junto con una dosis baja de ritonavir y otros fármacos contra el VIH. Su médico le expondrá la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Darunavir Krka

##### No tome Darunavir Krka

- si es **alérgico** a darunavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece **problemas graves del hígado**. Pregunte a su médico si usted no está seguro de la gravedad de su enfermedad hepática. Podría ser necesaria la realización de algunas pruebas adicionales.

##### No combine Darunavir Krka con ninguno de los medicamentos siguientes

Si está tomando cualquiera de estos fármacos, consulte a su médico para cambiar a otro medicamento.

Medicamento	Finalidad del medicamento
Avanafil	tratamiento de la disfunción eréctil
Astemizol o terfenadina	tratamiento de los síntomas de la alergia

<i>Triazolam y midazolam (por vía oral)</i>	ayudarle a dormir y/o aliviar la ansiedad
<i>Cisaprida</i>	tratamiento de problemas de estómago
<i>Colchicina (si tiene problemas de riñón y/o hígado)</i>	tratamiento de la gota o de la fiebre mediterránea familiar
<i>Lurasidona, pimozida, quetiapina o sertindole</i>	tratamiento de problemas psiquiátricos
<i>Alcaloides del cornezuelo del centeno como ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina y metilergonovina</i>	tratamiento de dolores de cabeza tipo migraña
<i>Amiodarona, bepridilo, dronedarona, quinidina, ivabradina, ranolazina</i>	tratamiento de determinadas alteraciones cardíacas por ejemplo arritmias
<i>Lovastatina, simvastatina y lomitapida</i>	reducir los niveles de colesterol
<i>Rifampicina</i>	tratamiento de ciertas infecciones como la tuberculosis
<i>La combinación de medicamentos lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento contra el VIH pertenece a la misma clase que Darunavir Krka
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratar la infección de la hepatitis C
<i>Alfuzosina</i>	tratamiento del aumento de tamaño de la próstata
<i>Sildenafil</i>	tratamiento de la presión arterial alta en la circulación pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ayudar a detener la agregación plaquetaria durante el tratamiento en pacientes con antecedentes de infarto de corazón
<i>Naloxegol</i>	para tratar el estreñimiento inducido por opioides
<i>Dapoxetina</i>	para tratar la eyaculación precoz
<i>Domperidona</i>	para tratar las náuseas y vómitos

No combine Darunavir Krka con productos que contienen Hierba San Juan (*Hypericum perforatum*).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Darunavir Krka.

Darunavir Krka no cura la infección por el VIH.

Las personas que toman Darunavir Krka pueden desarrollar otras infecciones u otras enfermedades que se asocian a la infección por el VIH. Debe mantener un contacto regular con su médico.

Las personas que toman Darunavir Krka pueden desarrollar una erupción en la piel. No es frecuente que la erupción sea grave o potencialmente mortal. Por favor, consulte con su médico si desarrolla una erupción.

Los pacientes que toman Darunavir Krka y raltegravir (para la infección por el VIH), puede que presenten erupciones (generalmente de carácter leve o moderado) más frecuentemente que los pacientes que toman cualquiera de los dos medicamentos de forma separada.

### **Informe a su médico sobre su situación ANTES y DURANTE su tratamiento**

Asegúrese de que comprueba los puntos siguientes e informe a su médico en caso de que alguno le aplique.

- Informe a su médico si ha sufrido alguna **enfermedad del hígado**, incluyendo la infección de la hepatitis B o C. Su médico valorará la gravedad de la enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar Darunavir Krka.
- Informe a su médico si tiene **diabetes**. Darunavir Krka puede provocar un aumento de la

- concentración de azúcar en sangre.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infección** (por ejemplo un aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y fiebre). En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH y antecedentes de infecciones oportunistas pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir las infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente.
- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca al tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.
- Informe a su médico si tiene **hemofilia**. Darunavir Krka puede incrementar el riesgo de hemorragia.
- Informe a su médico si es **alérgico a sulfonamidas** (por ejemplo usadas para el tratamiento de ciertas infecciones).
- Informe a su médico si advierte algún **problema óseo o muscular**. Algunos pacientes que utilizan tratamiento antirretroviral combinado pueden sufrir una osteopatía llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso). Algunos de los muchos factores de riesgo de padecer esta enfermedad, entre otros, son la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el empleo de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y un mayor índice de masa corporal. Los signos de osteonecrosis son dolor, malestar y rigidez de las articulaciones (sobre todo de la cadera, las rodillas y los hombros) y dificultad para moverse. Si advierte alguno de estos síntomas, por favor, diríjase a su médico.

#### **Población de edad avanzada**

Darunavir Krka sólo ha sido usado en un número limitado de pacientes de 65 años o mayores. Si usted pertenece a este grupo de edad, por favor, hable con su médico para ver si puede usar Darunavir Krka.

#### **Niños y adolescentes**

Darunavir Krka no está indicado en niños menores de 3 años o con un peso menor a 15 kg.

#### **Otros medicamentos y Darunavir Krka**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos **no se deben combinar** con Darunavir Krka. La lista puede consultarse en el apartado “No combine Darunavir Krka con ninguno de los medicamentos siguientes:”

En la mayoría de los casos, Darunavir Krka se puede combinar con medicamentos contra el VIH que pertenecen a otras clases [p.ej. INTIs (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos), INNTIs (inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos), antagonistas CCR5 e IFs (inhibidores de fusión)]. No se ha probado Darunavir Krka, con ritonavir con todos los inhibidores de la proteasa (IPs) y no debe utilizarse con otros inhibidores de la proteasa del VIH. En algunos casos puede ser necesario cambiar la dosis de los otros medicamentos. Por tanto, si usted toma otros medicamentos anti-VIH informe siempre a su médico y siga cuidadosamente sus instrucciones sobre qué medicamentos se pueden combinar.

Los productos siguientes pueden reducir la eficacia de Darunavir Krka. Informe a su médico si toma:

- *Fenobarbital, difenilhidantoína* (para prevenir convulsiones)

- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (para la infección por VIH)
- *Risapentina, rifabutina* (medicamentos para tratar algunas infecciones como la tuberculosis)
- *Saquinavir* (para la infección por el VIH).

Darunavir Krka también puede influir sobre los efectos de otros medicamentos y su médico podría querer hacer algunos análisis de sangre adicionales. Informe a su médico si toma:

- *Amlodipino, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipino, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipino, nicardipino, propafenona, timolol, verapamilo* (para trastornos del corazón) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver aumentados.
- *Apixabán, dabigatrán etexilato, edoxabán, rivaroxaban, warfarina, clopidogrel* (para reducir la coagulación de la sangre) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver alterados.
- Anticonceptivos hormonales basados en estrógenos y tratamientos hormonales de sustitución. Darunavir Krka puede reducir su eficacia. Para el control de la natalidad, se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos no hormonales.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Darunavir Krka puede aumentar el riesgo de elevar los niveles de potasio por efecto de la drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para reducir el colesterol de la sangre). Puede haber un mayor riesgo de daño muscular. Su médico determinará qué tratamiento, para reducir el colesterol, le conviene más según sus circunstancias personales.
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Ciclosporina, everolímus, tacrolimus, sirolimus* (para inhibir el sistema inmunitario) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver aumentados.
- *Corticosteroides, incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estos medicamentos se usan para tratar alergias, asma, enfermedades inflamatorias del intestino, afecciones inflamatorias de la piel, los ojos, articulaciones y músculos, y otras afecciones inflamatorias. Estos medicamentos se suelen tomar por vía oral, inhalados, inyectados o aplicados sobre la piel. Si no se pueden usar alternativas, su uso sólo debe efectuarse después de una evaluación clínica y con un estrecho seguimiento por parte de su médico para evaluar los efectos adversos de los corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para el tratamiento de la dependencia de opiáceos)
- *Salmeterol* (medicamento para el tratamiento del asma)
- *Artemeter/lumefantrina* (una combinación de medicamentos para tratar la malaria)
- *Dasatinib, everolímus, irinotecán, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratar el cáncer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para la disfunción eréctil o para tratar un trastorno del corazón y pulmón llamado hipertensión arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar la infección de la hepatitis C)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratar el dolor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratar los trastornos urológicos).

Su médico podría querer hacer algunos análisis de sangre adicionales y en ciertos casos, será necesario modificar la dosis de algunos medicamentos ya que al combinarse pueden verse afectados los efectos terapéuticos o adversos de éstos o de Darunavir Krka.

Informe a su médico si toma:

- *Dabigatrán etexilato, edoxabán, warfarina* (para reducir la coagulación de la sangre)
- *Alfentanilo* (inyectable analgésico de acción fuerte y corta que se utiliza en los procedimientos quirúrgicos)
- *Digoxina* (para el tratamiento de ciertos trastornos cardíacos)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar las infecciones causadas por hongos). Voriconazol sólo puede administrarse tras una evaluación médica.
- *Rifabutina* (contra infecciones bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para la disfunción eréctil o presión arterial alta en la

- circulación pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratar la depresión y la ansiedad)
- *Maraviroc* (para tratar la infección por VIH)
- *Metadona* (para tratar la dependencia a narcóticos)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir crisis epilépticas o para tratar ciertos tipos de dolor neuropático)
- *Colchicina* (para el tratamiento de la gota o la fiebre Mediterránea familiar)
- *Bosentán* (para el tratamiento de la presión arterial alta en la circulación pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam administrado en inyección, zolpidem* (agentes sedantes)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condiciones psiquiátricas).

Esta **no** es una lista completa de medicamentos. Informe a su médico sobre **todos** los medicamentos que usted esté tomando.

#### **Toma de Darunavir Krka con alimentos y bebidas**

Ver sección 3 “Cómo tomar Darunavir Krka.”

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada o está planeando quedarse embarazada. Las mujeres embarazadas no deben tomar Darunavir Krka con ritonavir a menos que su médico se lo indique específicamente. Las mujeres embarazadas no deben tomar Darunavir Krka con cobicistat.

Teniendo en cuenta los posibles efectos adversos para el lactante, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos si están recibiendo Darunavir Krka.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3. Cómo tomar Darunavir Krka**

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas en el prospecto o por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Aunque se encuentre mejor, no deje de tomar Darunavir Krka y ritonavir sin consultar con su médico.

Una vez iniciado el tratamiento, no se debe cambiar la dosis o la forma de la dosis ni interrumpir el tratamiento sin consultar con el médico.

Darunavir Krka 600 mg comprimidos recubiertos con película solo está disponible en comprimidos y, por lo tanto, no es adecuado para pacientes que no pueden tragar comprimidos intactos, por ejemplo, niños pequeños. Darunavir Krka 600 mg comprimidos recubiertos con película no deben masticarse ni triturarse. Para el uso en estos pacientes, se deben verificar las formulaciones más adecuadas que contienen darunavir para determinar su disponibilidad

#### **Dosis para adultos que no han tomado antes medicamentos antirretrovirales (serán determinadas por su médico)**

Necesitará una dosis diferente de Darunavir Krka que no se puede administrar con estos comprimidos de 600 mg. Otras dosis de Darunavir Krka están disponibles.

**Dosis para adultos que han tomado antes medicamentos antirretrovirales (serán determinadas por su médico)**

La dosis es:

- 600 mg de Darunavir Krka (1 comprimido que contiene 600 mg de Darunavir Krka) junto con 100 mg de ritonavir, dos veces al día.
- O
- 800 mg de Darunavir Krka (2 comprimidos que contienen 400 mg de Darunavir Krka o 1 comprimido que contiene 800 mg de Darunavir Krka) junto con 100 mg de ritonavir, una vez al día. Los comprimidos de Darunavir Krka 400 mg y 800 mg solo se deben usar para alcanzar la dosis diaria de 800 mg.

Por favor hable con su médico para saber qué dosis es la correcta para usted.

**Instrucciones para adultos**

- Tome Darunavir Krka siempre con ritonavir. Darunavir Krka no funciona correctamente sin ritonavir.
- Por la mañana, tome 1 comprimido de 600 mg de Darunavir Krka junto con 100 mg de ritonavir.
- Por la noche, tome 1 comprimido de 600 mg de Darunavir Krka junto con 100 mg de ritonavir.
- Tome Darunavir Krka con comida. Darunavir Krka no funciona correctamente sin comida. El tipo de comida no importa.
- Trague los comprimidos con bebida como agua o leche.

**Dosis para niños a partir de los 3 años de edad, con al menos 15 kg de peso que no han tomado medicamentos antirretrovirales previamente (su médico lo determinará en este caso)**

El médico calculará la dosis diaria correcta en base al peso del niño (ver tabla a continuación). Esta dosis no debe exceder la dosis de adulto recomendada, que es 800 mg de Darunavir Krka junto con 100 mg de ritonavir una vez al día.

El médico le informará sobre cuántos comprimidos de Darunavir Krka y cuánto de ritonavir (cápsulas, comprimidos o solución) debe tomar el niño.

Peso	Una dosis de Darunavir Krka es	Una dosis de ritonavir <sup>a</sup> es
entre 15 y 30 kilogramos	600 mg	100 mg
entre 30 y 40 kilogramos	675 mg	100 mg
más de 40 kilogramos	800 mg	100 mg

<sup>a</sup> solución oral de ritonavir: 80 mg por mililitro

**Dosis para niños a partir de los 3 años de edad, con al menos 15 kg de peso que han tomado medicamentos antirretrovirales previamente (su médico lo determinará en este caso)**

El médico establecerá la dosis correcta en base al peso del niño (ver la tabla más abajo). El médico determinará si la dosis de una vez al día o dos veces al día es apropiada para el niño. Esta dosis no debe exceder la dosis recomendada en adultos, la cual es 600 mg de Darunavir Krka junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día u 800 mg de Darunavir Krka junto con 100 mg de ritonavir una vez al día. El médico le informará sobre cuántos comprimidos de Darunavir Krka y cuánto de ritonavir (cápsulas, comprimidos o solución) debe tomar el niño. Están disponibles comprimidos de concentraciones más bajas para poder conseguir la pauta posológica adecuada.

Su médico determinará si Darunavir Krka comprimidos es adecuado para el niño.

Dosis dos veces al día

Peso	Una dosis es
------	--------------

entre 15 y 30 kilogramos	375 mg de Darunavir Krka + 50vmg de ritonavir dos veces al día
entre 30 y 40 kilogramos	450 mg de Darunavir Krka + 60 mg de ritonavir dos veces al día
más de 40 kilogramos*	600 mg de Darunavir Krka + 100 mg de ritonavir dos veces al día

\* El médico de su hijo determinará si para los niños de 12 años de edad o más y con al menos 40 kilogramos se puede utilizar la dosis de Darunavir Krka 800 mg una vez al día. Esta dosis no se puede administrar con los comprimidos de 600 mg. Otras presentaciones de Darunavir Krka están disponibles.

Dosis una vez al día

Peso	Una dosis de Darunavir es	Una dosis de ritonavir <sub>a</sub> es
entre 15 y 30 kilogramos	600 mg	100 mg
entre 30 y 40 kilogramos	675 mg	100 mg
más de 40 kilogramos	800 mg	100 mg

<sup>a</sup>solución oral de ritonavir: 80 mg por mililitro

#### **Instrucciones para niños**

- El niño debe tomar Darunavir Krka siempre con ritonavir. Darunavir Krka no puede funcionar adecuadamente sin ritonavir.
- El niño debe tomar la dosis adecuada de Darunavir Krka y ritonavir dos veces al día o una vez al día. Si se ha prescrito Darunavir Krka dos veces al día el niño debe tomar una dosis por la mañana y otra por la noche. El médico de su hijo determinará la pauta posológica apropiada para su hijo.
- El niño debe tomar Darunavir Krka con alimento. Darunavir Krka no puede actuar adecuadamente sin alimento. No tiene importancia el tipo de alimento.
- El niño debe tragar los comprimidos con una bebida como agua o leche.

#### **Si toma más Darunavir Krka del que debe**

Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

#### **Si olvidó tomar Darunavir Krka**

Si se da cuenta **en las 6 horas siguientes**, tome la dosis olvidada inmediatamente. Siempre con ritonavir y con alimento. Si se da cuenta **después de 6 horas**, omita esa toma y haga la siguiente toma de la forma acostumbrada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si vomita después de tomar Darunavir Krka y ritonavir**

Si vomita **en las 4 horas siguientes** a la toma del medicamento, deberá tomar otra dosis de Darunavir Krka y ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si vomita cuando han transcurrido **más de 4 horas** desde que tomó el medicamento, no es necesario que tome otra dosis de Darunavir Krka y ritonavir hasta la siguiente hora de administración prevista habitual

Póngase en contacto con su médico **si tiene dudas** sobre lo que debe hacer si olvida una dosis o vomita.

#### **No deje de tomar Darunavir Krka sin hablar antes con su médico**

Los medicamentos contra el VIH pueden hacer que se sienta mejor. Incluso aunque se encuentre mejor, no deje de tomar Darunavir Krka. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Durante la terapia del VIH puede haber un aumento en el peso, en los niveles de lípidos en sangre y en los niveles de glucosa. Esto se relaciona en parte con la salud restaurada y el estilo de vida, y en el caso de los lípidos en sangre a veces por los medicamentos contra el VIH en sí. Su médico evaluará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos este fármaco puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

##### **Informe a su médico si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos**

Se han notificado casos de problemas en el hígado que ocasionalmente pueden ser graves. Su médico le hará un análisis de sangre antes de empiece el tratamiento con Darunavir Krka. Si tiene una infección crónica causada por la hepatitis B o C, su médico comprobará a menudo sus analíticas de sangre dado que existe una mayor probabilidad de desarrollar problemas en el hígado. Hable con su médico sobre los signos y síntomas de los problemas en el hígado. Estos pueden incluir que la piel y el blanco de los ojos se amarillee, oscurecimiento (color té) de la orina, heces de color pálido (movimientos del intestino), náuseas, vómitos, pérdida de apetito, o dolor, sensación de dolor o molestias en el lado derecho por debajo de sus costillas.

Erupción de la piel (más frecuente cuando se utiliza en combinación con raltegravir), picores. La erupción de la piel suele ser de leve a moderada. Una erupción de la piel también puede ser un síntoma de una situación rara y grave. Por eso, es importante que hable con su médico si presenta una erupción. Su médico le aconsejará sobre cómo controlar los síntomas o si debe interrumpir Darunavir Krka.

Otros efectos adversos graves fueron diabetes (frecuente) e inflamación del páncreas (poco frecuente).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- diarrea.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- vómitos, náuseas, dolor o distensión abdominal, 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

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- dolor en el pecho, cambios en el electrocardiograma, movimientos rápidos del corazón
- disminución o anormal sensibilidad en la piel, hormigueo, trastorno de atención, pérdida de memoria, dificultad para mantener el equilibrio
- dificultad respiratoria, tos, hemorragia nasal, irritación de garganta
- inflamación del estómago o boca, ardor de estómago, arcadas, boca seca, molestias de abdomen, estreñimiento, eructar
- insuficiencia renal, cálculos renales, dificultad al orinar, orina excesiva o frecuente, a veces de noche
- urticaria, hinchazón grave de la piel y otros tejidos (sobre todo, los labios o los ojos), eczema, sudoración excesiva, sudores nocturnos, alopecia, acné, piel escamada, coloración de las uñas
- dolor muscular, calambres musculares o debilidad, dolores en las extremidades, osteoporosis
- función de glándula tiroides reducida. Esto se puede ver en un análisis de sangre.
- aumento de la presión arterial, rubor
- ojos rojos o secos
- fiebre, hinchazón de las extremidades inferiores por la retención de líquidos, malestar, irritabilidad, dolor
- síntomas de infección, herpes simple
- disfunción eréctil, aumento de tamaño de las mamas
- problemas para conciliar el sueño, somnolencia, depresión, ansiedad, sueños anormales,

disminución del deseo sexual.

Efectos adversos raros (que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- una reacción llamada DRESS [erupción grave, que puede ir acompañada de fiebre, cansancio, hinchazón de la cara o ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de célula blanca de la sangre), daños en el hígado, riñón o pulmón]
- infarto de miocardio, movimientos lentos del corazón, palpitaciones
- alteración visual
- escalofríos, sensación rara
- una 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, labios secos, 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. Estos cambios se pueden ver en los análisis de sangre y/u orina. Su médico se los explicará. Por ejemplo: aumento en algunas células blancas de la sangre
- cristales de darunavir en el riñón que provocan enfermedad renal.

Algunos efectos adversos son típicos de los medicamentos contra el VIH que pertenecen a la misma familia que Darunavir Krka. Éstos son:

- dolores musculares, sensibilidad o debilidad. En raras ocasiones, estos trastornos musculares pueden ser graves.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación Darunavir Krka**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de cualquiera de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Darunavir Krka**

- El principio activo es darunavir. Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de Darunavir.
- Los demás componentes son:
- En el núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, crospovidona, hidroxipropilcelulosa,

- sílice coloidal anhidra, celulosa silificada microcristalina (celulosa microcristalina; sílice coloidal anhidra) y esterarato de magnesio (E470b)
- En el recubrimiento del comprimido: alcohol polivinílico, macrogol, dióxido de titanio (E171), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

#### **Aspecto de Darunavir Krka y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película son marrón anaranjado, ovalados, biconvexos, marcados con S2 en un lado.

Dimensión del comprimido: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka está disponible en frascos que contienen 30 comprimidos (1 frasco con 30 comprimidos), 60 comprimidos (2 frascos, cada uno con 30 comprimidos), 90 comprimidos (3 frascos, cada uno con 30 comprimidos) y 180 comprimidos (6 frascos, cada uno con 30 comprimidos) en una caja.

Puede que no todos los formatos de envase estén comercializados.

#### **Titular de la autorización de comercialización**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

#### **Responsable de la fabricación**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **България**

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filial

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **España**

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **Polska**

**KRKA Farmacéutica, S.L.**  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**  
KRKA France Eur<sup>l</sup>  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**  
KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**  
KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**  
LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**  
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Kύπρος**  
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**  
KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**KRKA-POLSKA Sp. z o.o.**  
Tel: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**  
KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**  
KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**  
KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100  
**Slovenská republika**  
KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**  
KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**  
KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### **Este prospecto fue revisado por última vez**

Información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.