FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Darunavir Laurus 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de darunavir.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 0,41 mg de laca de aluminio Amarillo anaranjado S (E-110) y 1,11 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Darunavir Laurus 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 800 mg de darunavir .

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 0,4 mg de laca de aluminio rojo allura AC (E129) y 2,22 mg de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubiertos con película.

Darunavir Laurus 400 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color naranja claro, de forma ovalada, grabados con "DA400" en una cara y lisos en el otro lado.

Darunavir Laurus 800 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color azul, ovalados, grabados con "DA800" en una cara y lisos en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Darunavir Laurus, 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.

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

Darunavir Laurus 400 mg y 800 mg comprimidos puede utilizarse para proporcionar adecuadas pautas posológicas para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 3 años de edad y con 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-RAMs), con una carga viral plasmática < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10^6/l. A la hora de decidir iniciar el tratamiento con Darunavir Laurus en pacientes previamente tratados con TAR, la prueba genotípica debería dirigir el uso de Darunavir Laurus (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 médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Una vez se inicie el tratamiento con Darunavir Laurus, 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 se utiliza como potenciador farmacocinético ritonavir o cobicistat. Darunavir puede tener por tanto diferentes contraindicaciones y recomendaciones con medicamentos concomitantes dependiendo de si el compuesto es potenciado con ritonavir o con cobicistat (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

Posología

Darunavir Laurus debe administrarse siempre por vía oral junto con cobicistat o dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En consecuencia se debe consultar antes de instaurar el tratamiento con Darunavir Laurus el Resumen de las Características del Producto de cobicistat o ritonavir según aplique. Cobicistat no está indicado para su uso en pautas de dos veces al día o para su uso en población pediátrica.

Este producto sólo está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película y, por lo tanto, no es adecuado para pacientes que no pueden tragar tabletas intactas, por ejemplo, los niños pequeños. Para uso en estos pacientes, se debe verificar la disponibilidad de las formulaciones más adecuadas que contengan darunavir.

Pacientes adultos sin tratamiento ARV previo (naïve)

La pauta posológica recomendada es 1 comprimido de 800 mg una vez al día con 150 mg de cobicistat una vez al día o 100 mg de ritonavir una vez al día tomada con comida. En caso de que sea necesario, se pueden utilizar los comprimidos de Darunavir Laurus 400 mg y 800 mg para obtener la dosis de 800 mg una vez al día.

Pacientes adultos previamente tratados con TAR

La pauta posológica recomendada es como sigue:

- En pacientes previamente tratados con TAR sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)*, con una carga viral plasmática < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10^6/l (ver sección 4.1) puede usarse una dosis de 800 mg una vez al día con 150 mg de cobicistat una vez al día o 100 mg de ritonavir una vez al día tomadas con alimento. Se pueden utilizar los comprimidos de Darunavir Laurus 400 mg y 800 mg para obtener la dosis de 800 mg una vez al día.
- En todos los otros pacientes previamente tratados con TAR o cuando la prueba genotípica para VIH-1 no esté disponible, la dosis de la pauta posológica recomendada es 600 mg dos veces al día tomados con ritonavir 100 mg dos veces al día tomados con alimento. Ver el Resumen de las Características del Producto de Darunavir Laurus 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 3 a 17 años de edad y al menos 40 kg)
La pauta posológica recomendada es 1 comprimido de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día tomada con comida. No se ha establecido qué dosis de cobicistat utilizar con darunavir en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes pediátricos previamente tratados con ARV (de 3 a 17 años de edad y al menos 40 kg)
No se ha establecido qué dosis de cobicistat utilizar con darunavir en niños menores de 18 años de edad.

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+ ≥ 100 células x 10^6/l (ver sección 4.1). Se pueden utilizar los comprimidos de Darunavir Laurus 400 mg y 800 mg para obtener la dosis de 800 mg una vez al día.
- 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 Laurus 600 mg comprimidos.

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

Recomendación sobre dosis omitidas
Se indicará a los pacientes que en el caso de que una dosis diaria de Darunavir Laurus y/o cobicistat o ritonavir fuera olvidada y no hubieran pasado más de 12 horas desde la hora habitual, tomen la dosis prescrita de Darunavir Laurus y cobicistat o ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si advierten el olvido 12 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 darunavir en presencia de cobicistat o ritonavir y en el intervalo de dosis recomendado de aproximadamente cada 24 horas.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada
En esta población la información disponible es limitada, y por lo tanto, Darunavir Laurus debe usarse con precaución en este grupo de pacientes (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 Laurus se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave. La insuficiencia hepática grave puede causar un aumento de la exposición de darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por lo tanto, no se debe usar Darunavir Laurus 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). No se ha estudiado cobicistat en pacientes sometidos a diálisis, y, por tanto, no se puede hacer una recomendación de uso de darunavir/cobicistat en estos pacientes.

Cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina y puede causar aumentos ligeros en la creatinina en suero y ligeros descensos en el aclaramiento de creatinina. Por lo tanto, el uso del aclaramiento de creatinina como una estimación de la capacidad de eliminación renal puede ser engañosa. Por tanto, cobicistat como potenciador farmacocinético de darunavir no debe ser iniciado en pacientes con un

aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/min si cualquier agente administrado de forma conjunta requiere un ajuste de la dosis en base del aclaramiento de creatinina: p. ej., emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (como fumarato, fosfato o succinato) o adefovir dipovoxil.
Para información sobre cobicistat, consulte la Ficha Técnica de cobicistat.

Población pediátrica
Darunavir Laurus no se debe usar en los pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o con un peso corporal menor a 15 kg (ver sección 4.4 y 5.3).

Pacientes pediátricos naïve al tratamiento ARV (de entre 3 y 17 años de edad y con un peso de al menos 40 kg) El régimen de dosis recomendado es de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día tomado con comida.

Pacientes pediátricos previamente tratados con ARV (de entre 3 y 17 años de edad y con un peso de al menos 40 kg)
En los pacientes previamente tratados con ARV sin DRV-RAMs*, con una carga viral < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10^6/l, se puede utilizar un régimen de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día administrados con comida.

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

Para las dosis recomendadas en niños, ver el Resumen de las Características del Producto de otras formulaciones adecuadas ..

La dosis de cobicistat que se debe utilizar con darunavir no se ha establecido en esta población de pacientes.

Embarazo y posparto
No se requiere ajuste de dosis de darunavir ritonavir durante el embarazo y posparto. Darunavir Laurus/ritonavir se debe utilizar durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo (ver las 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 Laurus/cobicistat durante el embarazo y las mujeres que se queden 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 cobicistat o dosis bajas de ritonavir dentro de los 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 prevee 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 sección 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, sertindol (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, avanafilo
- simvastatina, lovastatina, lomitapida (ver sección 4.5)
- dabigatrán, ticagrelor (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

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 Laurus 400 mg u 800 mg se debe administrar siempre por vía oral con cobicistat o dosis bajas 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 Laurus.

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 α_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 α_1-ácido (ver sección 4.5).

Pacientes previamente tratados con TAR – administración una vez al día
Darunavir Laurus 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 o con una carga viral ≥ 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 ≥ 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 Laurus 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 de 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 queden embarazadas durante el tratamiento con darunavir /cobicistat se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.2 y 4.6).
Darunavir Laurus 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 Laurus 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 post-comercialización. 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 Laurus 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 Laurus 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 estar 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 Laurus 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 Laurus 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 Laurus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres de darunavir, 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 los 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. Ésto 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 administrados 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 guias 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 acudan a un servicio de atención sanitaria en caso de padecer dolores y molestias, rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse.

Síndrome inflamatorio de reactivación inmune

En los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de inicias el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos oresiduales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido previamente como *Pneumocystis carinii)*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea 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 han notificado trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse 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 con 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 cambiamos el potenciador de ritonavir a cobicistat, se requiere precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento con darunavir/cobicistat, particularmente si la dosis de cualquier medicamento administrado 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 puede dar como resultado una C_{min} de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con Darunavir Laurus/ritonavir, la pauta posológica que se debe usar es darunavir 600/100 mg dos veces al día. Deberá consultarse el Resumen de las Características del producto para otras formulaciones adecuadas (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.

Advertencias sobre excipientes

Darunavir Laurus 400 mg puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca de aluminio Amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido

acetilsalicílico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 400 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Darunavir Laurus 800 mg puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca de aluminio rojo allura AC (E129). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 800 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El perfil de interacción de darunavir puede variar dependiendo de si se utiliza ritonavir o cobicistat como potenciador del fármaco. 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 con cobicistat (ver secciones 4.3 y 4.4), y se requiere también precaución desde el primer momento de tratamiento si cambia el potenciador 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 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 interación (p. ej. indinavir, antimicóticos azólicos como clotrimazol).

Medicamentos que afectan a la exposición de darunavir (cobicistat como potenciador)
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, boceprevir, 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).

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces 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. Por lo tanto, darunavir sólo se debe administrar 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 la 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., dabigatrán etexilato, digoxina, estatinas y bosentán; ver la siguiente tabla de Interacción).

Medicamentos que pueden estar afectados por darunavir potenciado con cobicistat

Las recomendaciones de darunavir potenciado con ritonavir son también adecuadas para darunavir potenciado con cobicistat con relación a los sustratos de CYP3A4, CYP2D6, glicoproteína-P, OATP1B1 y OATP1B3 (ver contraindicaciones y recomendaciones presentes en la sección anterior). Cobicistat 150 mg dado junto con darunavir 800 mg una vez al día potencia los parámetros farmacocinéticos de darunavir en una forma comparable a ritonavir (ver sección 5.2).

A diferencia de ritonavir, cobicistat no induce al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Para mayor 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 de la seguridad.

El perfil de interacción de darunavir depende de si ritonavir o cobicistat se utiliza 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 han sido llevados 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% ("ND" no determinado).

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 con 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.

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**
ANTIRRETROVIRALES DEL VIH		
Inhibidores de la integrasa		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C_{24h} ↓ 38% dolutegravir C_{max} ↓ 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.
Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
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 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‡	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 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 día cuando 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.

Inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)		
Efavirenz 600 mg una vez al día	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz como consecuencia de la inhibición del CYP3A) (↓ darunavir como consecuencia de la inducción del CYP3A)	Puede estar indicado el control 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_{min} 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_{min} ↓ 49% etravirina C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	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_{min} ↑ 47% nevirapina C_{max} ↑ 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_{min} ↑ 178% rilpivirina C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	Darunavir potenciado y rilpivirina, se puede utilizar sin ajustes de dosis.

Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), sin coadministración adicional de dosis bajas de ritonavir †		
Atazanavir 300 mg una vez al día	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ 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_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: comparación de	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.

	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.	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_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{max} ↓ 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).

Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), con coadministración de dosis bajas de ritonavir †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dos veces al día	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ 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).
ANTAGONISTAS DEL CCR5		
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 potenciado.
ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTOR		
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).
ANESTÉSICOS		

Alfentanilo	No se ha estudiado. El metabolismo de alfentanilo está 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.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	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. Darunavir potenciado y amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, o ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).
Digoxina dosis única de 0,4 mg	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C_{min} ND digoxina C_{max} ↑ 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.

ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C_{min} ↑ 174% claritromicina C_{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↑ 1% #darunavir C_{max} ↓ 17% Las concentraciones del metabolito 14-OH-claritromicina fueron indetectables en combinación con darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina como consecuencia de lainhibición 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.
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con darunavir potenciado está contraindicada.
ANTICOAGULANTE/INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		

Apixabán Edoxabán Rivaroxabán	No se ha estudiado. La administración de forma conjunta de darunavir potenciado con estos anticoagulantes puede aumentar las concentraciones del anticoagulante, lo cual puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P)	No se recomienda el uso de darunavir potenciado y estos anticoagulantes.
Dabigatrán Ticagrelor	No se ha estudiado. La administración conjunta con darunavir potenciado puede conducir a un aumento sustancial en la exposición a dabigatrán o ticagrelor.	La administración concomitante de darunavir potenciado con dabigatrán y ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3). Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (por ejemplo prasugrel).
Warfarina	No se ha estudiado. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir potenciado.	Se debería controlar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con darunavir potenciado.
ANTIEPILÉPTICOS		
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)	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos. El uso de estos medicamentos con darunavir/cobicistat está contraindicado (ver sección 4.3).

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%. 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)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado y clonazepam.
ANTIDEPRESIVOS		
Paroxetina 20 mg una vez al día Sertralina 50 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} ↔ A diferencia de estos datos con darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A).	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.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	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.

ANTIDIABÉTICOS		
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)
ANTIMICÓTICOS		
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	No se ha estudiado. Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas del	Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Cuando se necesita la administración de

Posaconazol Clotrimazol	antimicótico y posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de darunavir. (inhibición de CYP3A y/o gp-P) 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_{24h} ↑ 33% (a partir de un modelo de farmacocinética poblacional)	forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
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).

ANTIMALÁRICOS		
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.
ANTIMICOBACTERIANOS		
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 disminuída 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** ↑ 55% rifabutin Cmin ** ↑ ND rifabutina C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% 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*-desacetilrifabutina. Además, el AUC de la suma de los grupos activos de la rifabutina (medicamento original + 25-*O*-desacetil 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 las enzimas 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).	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 aplica también si los pacientes reciben rifabutina en dosis distintas a 300 mg/día. La administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat y rifabutina no está recomendada.
ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina Everolimus Irinotecan	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 everolimus o irinotecan y darunavir potenciado.
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		

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 Sertindol	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 sertindol (ver sección 4.3).
β-BLOQUEANTES		
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.
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO		
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.
CORTICOSTEROIDES		
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	El uso concomitante de darunavir potenciado y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p.ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) 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

	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: interación 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.	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 para uso intranasal o por inhalación, 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 potenciado se debe usar con precaución.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA		
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 plasmáticasa 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. La administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat y bosentán no está recomendada.
VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA		
Inhibidores de la proteasa NS3-4A		
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).
Boceprevir 800 mg tres veces al día	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C_{min} ↓ 35% boceprevir C_{max} ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C_{min} ↓ 59% darunavir C_{max} ↓ 36%	No se recomienda administrar de forma conjunta darunavir potenciado con boceprevir.
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.

Simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C_{min} ↑ 358% simeprevir C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C_{min} ↑ 31% darunavir C_{max} ↔ La dosis de simeprevir en este estudio de interacción fue de 50 mg cuando se administraba de forma conjunta en combinación con darunavir/ritonavir, en comparación a 150 mg en el grupo de tratamiento sólo con simeprevir.	No se recomienda administrar de forma conjunta darunavir potenciado y simeprevir.
PRODUCTOS DE FITOTERAPIA		
Hipérico o Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*	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 (*Hypericum perforatum*) (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.

INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
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 e incluso rabdomiólisis. 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_{min} ↑ ≈5,5-10 veces atorvastatina C_{max} ↑ ≈2 veces [#]darunavir/ ritonavir atorvastatina AUC ↑ 290% [Ω] atorvastatina C_{max} ↑ 319% [Ω] atorvastatina C_{min} ND [Ω] [Ω] 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_{min} ND pravastatina C_{max} ↑ 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_{max} ↑ 144%[‖] [‖] en base a datos publicados con darunavir/ritonavir rosuvastatina AUC ↑ 93%[§] rosuvastatina C_{max} ↑ 277%[§] rosuvastatina C_{min} ND[§] [§] 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.
OTROS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LÍPIDOS		
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).
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_2		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	Darunavir potenciado se puede administrar junto con antagonistas del receptor H_2 sin ajustes de dosis.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus	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. El uso concomitante de everolimus y darunavir potenciado no está recomendado.

BETA AGONISTAS INHALADOS		
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.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIÁCEOS		
Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C_{min} ↓ 15% R(-) metadona C_{max} ↓ 24% Darunavir/cobicistat, por el contrario, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona (ver Ficha Técnica de cobicistat).	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_{min} ↔ buprenorfina C_{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C_{min} ↑ 71% norbuprenorfina C_{max} ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C_{min} ND naloxona C_{max} ↔	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 téoricas 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.
ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS		
Drospirenona etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día)	drospirenona AUC ↑ 58%[€] drospirenona C_{min} ND[€] drospirenona C_{max} ↑ 15%[€] etinilestradiol AUC ↓ 30%[€] etinilestradiol C_{min} ND[€] etinilestradiol C_{max} ↓ 14%[€] [€] 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. Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos estrogénicos en combinación con darunavir potenciado.
Etinilestradiol Noretindrona 35 μg/1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↓ 44% [β] etinilestradiol C_{min} ↓ 62% [β] etinilestradiol C_{max} ↓ 32% [β] noretindrona AUC ↓ 14% [β] noretindrona C_{min} ↓ 30% [β] noretindrona C_{max} ↔ [β] [β] con darunavir/ritonavir	Las pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controladas clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.
ANTAGONISTAS OPIOIDES		
Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de darunavir potenciado y naloxegol está contraindicada.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
Para el tratamiento de la disfunción eréctil Avanafilo Sildenafilo Tadalafilo Vardenafilo	En un estudio de interacción[#], se constató una exposición sistémica comparable a sildenafilo tras una dosis única oral de 100 mg de sildenafilo solo y de una dosis única oral de 25 mg de sildenafilo administrado de forma conjunta con darunavir y dosis bajas de ritonavir.	La combinación de avanafilo 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 sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo, se recomienda usar dosis únicas de sildenafilo no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafilo no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafilo no superiores a 10 mg en 72 horas.
Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Sildenafilo Tadalafilo	No se ha estudiado. El uso concomitante de sildenafilo o tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y administrado de forma conjunta darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafilo o tadalafilo. (inhibición de CYP3A)	No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir potenciado. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafilo (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de darunavir potenciado y sildenafilo cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3). No se recomienda la coadministración de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir potenciado.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 20 mg una vez al día	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	Darunavir potenciado se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
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. Si darunavir potenciado 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 potenciado con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos. Si darunavir potenciado se administra de forma conjunta con midazolam parenteral, se deberá 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

Midazolam (oral) Triazolam		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. 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, nelfinavir 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 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 Laurus 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 Laurus/cobicistat durante el embarazo y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Darunavir Laurus/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. Debido tanto a la transmisión potencial del VIH como a poder producir reacciones adversas en los lactantes, se debe aconsejar a las madres que no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, si ellas reciben Darunavir Laurus.

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 Laurus en combinación con cobicistat o ritonavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos pacientes describen mareos durante el tratamiento con regímenes que contienen darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat o 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 insuficiencia renal aguda, 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 (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos y post-comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Categoría de frecuencias	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
poco frecuente	herpes simple
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
poco frecuente rara	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia aumento del recuento de eosinófilos
Trastornos del sistema inmunológico	
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
frecuente poco frecuente	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia 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
Trastornos psiquiátricos	
frecuente poco frecuente rara	insomnio depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
Trastornos del sistema nervioso	
frecuente poco frecuente rara	cefalea, neuropatía periférica, mareos letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
Trastornos oculares	
poco frecuente rara	hiperemia conjuntival, xeroftalmía alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	
poco frecuente	vértigo

Trastornos cardiacos	
poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, taquicardia
rara	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
Trastornos vasculares	
poco frecuente	hipertensión, rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
rara	rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
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
Trastornos hepatobiliares	
frecuente	aumento de la alanina aminotransferasa
poco 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 gammaglutamil transferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
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
no conocida	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
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
Trastornos renales y urinarios	
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
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
frecuente	astenia, fatiga
poco frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
rara	escalofríos, sensación anormal, xerosis

Reacciones adversas observadas con darunavir/cobicistat en pacientes adultos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Categoría de frecuencias	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	
frecuente	(medicamento) hipersensibilidad
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
frecuente	anorexia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
Trastornos psiquiátricos	
frecuente	sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
muy frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
muy frecuente	diarrea, náuseas
frecuente	vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, aumento de las enzimas pancreáticas
poco frecuente	pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares	

frecuente	aumento de las enzimas hepáticas
poco frecuente	hepatitis*, hepatitis citolítica *

mode y del tejido subcutáneo	
muy frecuente	erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, eritematoso, erupción prurítica, erupción generalizada, y dermatitis alérgica)
frecuente	angioedema, prurito, urticaria
rara	DRESS (hipersensibilidad al medicamento con eosinophilia y síntomas sistémicos)*, síndrome de Stevens-Johnson*
no conocida	necrólisis epidérmica tóxica* pustulosis exantemática aguda generalizada*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
frecuente	mialgia
poco frecuente	osteonecrosis*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
poco frecuente	ginecomastia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
frecuente	fatiga
poco frecuente	astenia
Investigaciones	
frecuente	aumento de la creatinina en sangre

* estas reacciones adversas no han sido notificadas con darunavir/cobicistat en los ensayos clínicos pero han sido identificadas en el tratamiento con darunavir/ritonavir y pueden ser también esperadas con darunavir/cobicistat.

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 brazo 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 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 relacionada 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 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, 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 reactivación inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el ttratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse 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 ARV 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 ARV 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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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 en el ser humano. 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 Laurus. El tratamiento de la sobredosis de Darunavir Laurus 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 x 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 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. Se está llevando a cabo la identificación de los determinantes del descenso de la sensibilidad a darunavir en estos virus.

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} 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.

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*.

	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[a], 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/*endpoint*, desarrollando mutaciones[b] en el *endpoint*, 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/*endpoint*, mostrando pérdida de sensibilidad a inhibidores de la proteasa en el *endpoint* comparado con el estado basal, n/N				
Inhibidores de proteasa				
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

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

[b] listados de mutaciones IAS-USA

Se observaron bajas tasas de desarrollo de resistencia al virus VIH-1 en los pacientes *naïve* a tratamiento ARV que son tratados por primera vez con darunavir/cobicistat una vez al día en combinación con otros tratamientos ARV, y en pacientes previamente tratados con medicamentos antirretrovirales sin mutaciones a darunavir que recibieron darunavir/cobicistat en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. La siguiente tabla muestra el desarrollo de mutaciones en la proteasa del VIH-1 y la resistencia a los IPs en los fracasos virológicos al final del ensayo GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Semana 48	
	Pacientes sin tratamiento	Pacientes previamente tratados

	previo-*naïve* darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día N=295	darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día N=18
Número de pacientes con fracaso virológico[a] y datos de genotipo que desarrollan mutaciones[b] en el *endpoint*, n/N		
Mutaciones primarias (principales) en IP	0/8	1/7
IP RAMs	2/8	1/7

Número de pacientes con fracaso virológico[a] y datos de fenotipo que muestran resistencia a los IPs en el *endpoint*[c], n/N		
IP del VIH		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

[a] Los fracasos virológicos se definieron como: nunca suprimidos: reducción confirmada del $\log_{10}$ del ARN del VIH-1 < 1 desde el momento basal y ≥ 50 copias/ml en la semana 8; rebrote: ARN del VIH-1< 50 copias/ml seguido por un ARN del VIH-1 confirmado ≥ 400 copias/ml ó un aumento confirmado del $\log_{10}$ del ARN del VIH-1> 1 desde el nadir; interrupciones con ARN del VIH-1 ≥ 400 copias/ml en la última visita

[b] Listados de IAS-USA

[c] No estaba disponible en GS-US216-130 el fenotipo basal

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.

No se observó resistencia cruzada con otros IPs en los fallos virológicos del estudio *ARTEMIS*.
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 cobicistat sobre darunavir se evaluó en un estudio Fase I en sujetos sanos a los que se les administró darunavir 800 mg con cobicistat a la dosis de 150 mg o ritonavir a la dosis de 100 mg una vez al día. Los parámetros farmacocinéticos de darunavir en el estado estacionario fueron comparables cuando estaba potenciado con cobicistat *versus* ritonavir. Para información sobre cobicistat, consulte la Ficha Técnica de cobicistat.

Pacientes adultos

Eficacia de 800 mg de darunavir una vez al día administrado de forma conjunta con 150 mg de cobicistat una vez al día en pacientes con o sin TAR previo

GS-US-216-130 es un ensayo clínico Fase III, de un solo brazo, abierto, que evalúa la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y eficacia de darunavir con cobicistat en 313 pacientes adultos infectados por el VIH-1 (295 pacientes sin TAR previo (*naïve*) y 18 pacientes previamente tratados). Estos pacientes recibieron 800 mg de darunavir una vez al día en combinación con 150 mg de cobicistat una vez al día con un tratamiento de base elegido por el investigador que consistía en 2 ITIANs activos.

Los pacientes infectados por el VIH-1 que fueron elegibles para este ensayo no tenían mutaciones a

darunavir en la selección del genotipo y el ARN del VIH-1 en plasma era ≥ 1.000 copias/ml. La siguiente tabla muestra los datos de eficacia en el análisis en semana 48 del ensayo GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Resultados en la Semana 48	Pacientes sin tratamiento ARV previo-*naïve* darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día+ OBR N=295	Pacientes con tratamiento ARV previo darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día + OBR N=18	Todos los pacientes darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día + OBR N=313
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
media del cambio en el log del ARN del VIH-1 desde el basal (log_{10} copias/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
cambio medio en el recuento de linfocitos CD4+ desde el basal[b]	+174	+102	+170

[a] Imputaciones según el algoritmo TLOVR
[b] Imputaciones de la última observación llevada adelante

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 brazos 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.

La tabla siguiente muestra los datos de eficacia de los análisis a 48 semanas y a 96 semanas del estudio *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Semana 48[a]			Semana 96[b]		
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[c]						
Todos los pacientes	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2)[d]	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)[d]

Con VIH-ARN basal < 100.000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9)[d]	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0)[d]
Con VIH-ARN basal ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1)[d]	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3)[d]
Con recuento basal de linfocitos CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2)[d]	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2)[d]
Con recuento basal de linfocitos CD4+ ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2)[d]	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2)[d]
Mediana de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal (x 10^6/l)[e]	137	141		171	188	

[a] Datos basados en los análisis a la semana 48
[b] Datos basados en los análisis a la semana 96
[c] Imputaciones según algoritmo TLOVR
[d] Basado en una aproximación normal a la diferencia en % de respuesta
[e] 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 administrado de forma conjunta con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes tratados previamente con TAR

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 brazos usaron un tratamiento de base optimizado (TBO) de ≥ 2 ITIANs.

OD IN

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[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Con una carga viral en el estado 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 basal de linfocitos CD4+ en el estado basal (x 10^6/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[c]	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 (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Imputaciones según algoritmo TLOVR
[b] Basado en una aproximación normal de la diferencia en % de respuesta
[c] Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, y CRF06_CPX
[d] Diferencia en medias
[e] 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 ≥ 100.000 copias/ml o recuento de linfocitos CD4+ < 100 células x 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 $\log_{10}$ versus el valor basal.

DIONE	
Resultados en la semana 48	Darunavir/ritonavir N=12
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml[a]	83,3% (10)
porcentaje de cambio de CD4+ desde el valor basal[b]	14
cambio medio en el recuento celular de CD4+ desde el valor basal[b]	221
disminución ≥ 1,0 $\log_{10}$ desde el valor basal en la carga viral plasmática	100%

[a] Imputaciones según el algoritmo TLOVR.

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

Para los resultados adicionales del ensayo clínico en pacientes adultos previamente tratados con TAR y pacientes pediátricos, consultar el Resumen de las Características del Producto para otras formulaciones y concentraciones de darunavir.

Embarazo y posparto

Darunavir /ritonavir (600/100 mg dos veces al día o 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 brazo) durante el segundo y tercer trimestre, y posparto. La respuesta virológica se mantuvo a lo largo del periodo de estudio en ambos brazos. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

personas sanas, podría explicarse por las mayores concentraciones de la glucoproteína α_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. Cobicistat y ritonavir 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 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 α_1-ácida del plasma.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de darunavir solo, fue 88,1 ± 59,0 l (Media ± SD) y aumentó a 131 ± 49,9 l (Media ± 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}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}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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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+ ≥ 100 células x 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 posólogicas 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+≥ 100 células x 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 ≥ 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}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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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 ± DE)	**Segundo trimestre de embarazo (n=12)[a]**	**Tercer trimestre de embarazo (n=12)**	**Posparto (6-12 semanas) (n=12)**
C_{max}, ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC_{12h}, ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min}, ng/ml	1.922 ± 825.	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

[a] n=11 para AUC_{12h}

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 ± DE)	**Segundo trimestre de embarazo (n=17)**	**Tercer trimestre de embarazo (n=15)**	**Posparto (6-12 semanas) (n=16)**
C_{max}, ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC_{24h}, ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min}, 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_{max}, AUC_{12h} y C_{min} 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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_{max}, AUC_{24h} y C_{min} 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_{max}, AUC_{24h} y C_{min} 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_{min}. 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).

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			
Farmacocinética de darunavir total (media ± DE)	**Segundo trimestre de embarazo (n=7)**	**Tercer trimestre de embarazo (n=6)**	**Posparto (6-12 semanas) (n=6)**
C_{max}, ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC_{24h}, ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C_{min}, 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_{max}, AUC_{24h}, y C_{min} de cobicistat fueron un 50%, 63% y 83% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto. Durante el tercer trimestre de embarazo, la C_{max}, AUC_{24h} y C_{min} 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.

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 masculinas) 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, y 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 Laurus con dosis bajas de ritonavir no se debe usar en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad, 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 masculinas 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 microsomales 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Darunavir Laurus 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Opadry II Naranja 85F93377 compuesto de
Polivinil alcohol
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Laca de aluminio Amarillo anaranjado S (E-110)

Darunavir Laurus 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Opadry II Blue 85F505142 compuesto de
Polivinil alcohol
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Laca de aluminio azul brillante FCF (E133)
Laca de aluminio carmín de índigo (E132)
Laca de aluminio rojo allura AC (E129)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

[Para blíster]

No requiere condiciones especiales de conservación.

[Para frascos de HDPE]

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Darunavir Laurus comprimidos recubiertos con película de 400 mg está disponible en envases de frascos con los siguientes tamaños de envase:

Frasco de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños. Cada frasco contiene secante de gel de sílice.

60 (1 frasco de 60 comprimidos recubiertos con película)
90 (1 frasco de 90 comprimidos recubiertos con película)
100 (1 frasco de 100 comprimidos recubiertos con película)
120 (2 frascos de 60 comprimidos recubiertos con película)
180 (3 frascos de 60 comprimidos recubiertos con película)
200 (1 frasco de 200 comprimidos recubiertos con película)

Frasco de HDPE con cierre de rosca. Cada frasco contiene secante de gel de sílice.
500 (1 frasco de 500 comprimidos recubiertos con película)

Darunavir Laurus comprimidos recubiertos con película de 400 mg está disponible en envases de blíster (aluminio/ aluminio) con los siguientes tamaños de envase:
10, 20, 20x1, 30, 35,35x1, 60, 60x1, 70, 90, 120, 200, 200x1, 240, 240x1 comprimidos recubiertos con película.

Darunavir Laurus comprimidos recubiertos con película de 800 mg está disponible en envases de frascos con los siguientes tamaños de envase:

Frasco de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños. Cada frasco contiene secante de gel de sílice.

30 (1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película)
60 (2 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película)
60 (1 frasco de 60 comprimidos recubiertos con película)
90 (1 frasco de 90 comprimidos recubiertos con película)
90 (3 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película)
100 (1 frasco de 100 comprimidos recubiertos con película)
120 (4 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película)
240 (8 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película)

Frasco de HDPE con cierre de rosca. Cada frasco contiene secante de gel de sílice.
500 (1 frasco de 500 comprimidos recubiertos con película)

Darunavir Laurus comprimidos recubiertos con película de 800 mg está disponible en envases de blíster (aluminio/ aluminio) con los siguientes tamaños de envase:
10, 30, 30x1, 35, 35x1, 60, 60x1, 70, 70x1, 90, 90x1, 100, 100x1, 120 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laurus Generics GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2020

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios