

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIVASPAN 600 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CIVASPAN 600 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 600 mg de darunavir.

Excipiente con efecto conocido: amarillo ocaso

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CIVASPAN, 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.

CIVASPAN 600 mg comprimidos puede utilizarse para proporcionar adecuadas pautas posológicas (ver sección 4.2):

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

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

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 CIVASPAN, se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpen el tratamiento sin consultar con su médico.

Posología

CIVASPAN debe administrarse siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En consecuencia, debe consultarse el Resumen de las Características del Producto de ritonavir antes de instaurar el tratamiento con CIVASPAN.

Pacientes adultos previamente tratados con TAR

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La pauta posológica recomendada es 600 mg dos veces al día tomada con ritonavir 100 mg dos veces al día tomada con alimentos. CIVASPAN 600 mg comprimidos se puede usar para obtener la pauta posológica de 600 mg dos veces al día.

El uso de comprimidos de 75 mg y 150 mg de darunavir para alcanzar la dosis recomendada es apropiado cuando hay una posibilidad de hipersensibilidad frente a agentes colorantes específicos, o dificultad para tragar los comprimidos de 300 mg o 600 mg.

Pacientes adultos sin tratamiento ARV previo (naïve)

Para pacientes *naïve* consultar las recomendaciones posológicas en el Resumen de las Características del Producto de CIVASPAN 400 mg comprimidos.

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

La dosis de CIVASPAN y ritonavir basada en función del peso en pacientes pediátricos se detalla en la tabla siguiente.

Dosis recomendada de comprimidos de CIVASPAN y ritonavir^a para el tratamiento de pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)	
Peso corporal (kg)	Dosis (una vez al día con comida)
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg CIVASPAN/100 mg ritonavir una vez al día
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg CIVASPAN/100 mg ritonavir una vez al día
≥ 40 kg	800 mg CIVASPAN/100 mg ritonavir una vez al día

^a solución oral de ritonavir: 80 mg/ml

Pacientes pediátricos previamente tratados con ARV (de entre 3 a 17 años de edad y un peso de al menos 15 kg)

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

Se puede utilizar una pauta posológica de CIVASPAN administrada con ritonavir una vez al día con alimentos en pacientes con experiencia previa a medicamentos antirretrovirales sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)*, con una carga viral < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l.

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

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

Dosis recomendada para el tratamiento de pacientes pediátricos previamente tratados (de 3 a 17 años) con comprimidos de CIVASPAN y ritonavir^a		
Peso corporal (kg)	Dosis (una vez al día con comida)	Dosis (dos veces al día con comida)
≥ 15 kg < 30 kg	600 mg CIVASPAN/100 mg ritonavir una vez al día	375 mg CIVASPAN/50 mg ritonavir dos veces al día
≥ 30 kg < 40 kg	675 mg CIVASPAN/100 mg ritonavir una vez al día	450 mg CIVASPAN/60 mg ritonavir dos veces al día
≥ 40 kg	800 mg CIVASPAN/100 mg ritonavir una vez al día	600 mg CIVASPAN/100 mg ritonavir dos veces al día

^a solución oral de ritonavir: 80 mg/ml

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

recomendada en los pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa del VIH.

Recomendación sobre dosis omitidas

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

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

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

En esta población la información disponible es limitada, y por lo tanto, en este grupo de edad CIVASPAN se debe usar con cuidado (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, CIVASPAN 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 CIVASPAN 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 en los pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

CIVASPAN/ritonavir no se debe utilizar en niños con un peso corporal menor de 15 kg dado que no se ha utilizado la dosis para esta población en un número suficiente de pacientes (ver sección 5.1).

CIVASPAN/ritonavir no se debe utilizar en niños menores de 3 años de edad debido a problemas de seguridad (ver secciones 4.4 y 5.3).

Embarazo y posparto

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

CIVASPAN/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).

Forma de administración

Se indicará a los pacientes que tomen CIVASPAN con 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).

La combinación de rifampicina y CIVASPAN junto con dosis bajas de ritonavir (ver sección

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

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

- Alfuzosina (antagonista alfa 1-adrenoreceptor)
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina (antiarrítmicos/antianginosos)
- astemizol, terfenadina (antihistamínicos)
- 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) sildenafil - cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, avanafil (inhibidores de PDE-5)
- 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.

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

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

Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína 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

CIVASPAN 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

mutaciones asociadas a resistencia a darunavir o con una carga viral ≥ 100.000 copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+ < 100 células $\times 10^6/l$ (ver sección 4.2). No se han estudiado en esta población las combinaciones con otros tratamientos de base optimizados (TBOs) aparte de las combinaciones con ≥ 2 ITIANs. La disponibilidad de datos para subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de CIVASPAN 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 CIVASPAN/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).

Población de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre el uso de CIVASPAN en pacientes de 65 años o más, por lo que la administración de CIVASPAN 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 CIVASPAN 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 CIVASPAN/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con CIVASPAN/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin CIVASPAN (ver sección 4.8).

Darunavir contiene una molécula sulfonamida. CIVASPAN 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 CIVASPAN. 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 CIVASPAN/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 CIVASPAN/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 CIVASPAN utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 CIVASPAN/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 CIVASPAN en pacientes con enfermedades hepáticas graves subyacentes, por lo tanto, CIVASPAN está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres de darunavir, CIVASPAN se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

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

Pacientes hemofílicos

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

Peso y parámetros metabólicos

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

Osteonecrosis

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe indicarse a los pacientes que 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 iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales 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 son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido previamente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario. Además, en ensayos clínicos con CIVASPAN 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 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. Los efectos en la administración de forma conjunta de medicamentos pueden ser subestimados y puede estar indicada la supervisión clínica de seguridad. Para más detalles de interacciones con otros medicamentos ver sección 4.5.

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

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

Los comprimidos de CIVASPAN 300 mg y 600 mg contienen amarillo ocaso FCF (E110) que puede producir una reacción de tipo alérgico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Medicamentos que pueden estar afectados por darunavir potenciado con ritonavir

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

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

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces de la exposición sistémica a darunavir, cuando 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, CIVASPAN sólo debe administrarse en combinación con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASSPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 conjunta con sustratos de estos transportadores puede provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos componentes (p.ej., etexilato de dabigatrán, digoxina, estatinas y bosentán; ver la tabla de interacciones de abajo).

Medicamentos que afectan a la exposición a darunavir/ritonavir

Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de la isoforma CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos inductores de la actividad del CYP3A aumenten la eliminación de darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir (p.ej., rifampicina, hierba de San Juan, lopinavir).

La administración de forma conjunta de darunavir y ritonavir con otros medicamentos inhibidores del CYP3A, puede reducir la eliminación de darunavir y ritonavir y por lo tanto, aumentar sus concentraciones plasmáticas (p.ej., indinavir, antimicóticos azólicos como clotrimazol). Estas interacciones se describen en la tabla de interacciones que figura a continuación.

Tabla de interacciones

La tabla siguiente recoge las interacciones entre CIVASSPAN/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).

Algunos de los estudios de interacción (indicados por # en la tabla siguiente) se realizaron con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con un régimen diferente de administración (ver sección 4.2 Posología). Por tanto, es posible que se hayan subestimado los efectos sobre los medicamentos administrados de forma conjunta y que esté indicada la monitorización clínica de seguridad.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamentosas no es completa y por lo tanto, se debe consultar en la ficha técnica de cada medicamento que se coadministre con CIVASSPAN 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		
<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Utilizando comparaciones cruzadas de estudios con datos previos farmacocinéticos	CIVASSPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y dolutegravir se pueden utilizar sin ajustar la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 CIVASPAN 600 mg
 (DARUNAVIR)
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se puede utilizar con raltegravir sin ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i>		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C _{min} ND didanosina C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	La combinación de CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y didanosina se puede utilizar sin ajustar la dosis. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío, es decir, 1 hora antes o 2 horas después de la administración de CIVASPAN/ritonavir con alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg una vez al día [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir a consecuencia del efecto sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales)	Puede estar indicado el control de la función renal cuando CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se administra en combinación con tenofovir disoproxil, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día cuando se utiliza con CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	No se ha estudiado. Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás INTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, son fundamentalmente excretados renalmente, y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el CYP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.	La combinación de CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede utilizarse con estos INTIs sin ajustar la dosis.
<i>Inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i>		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<p>Efavirenz 600 mg una vez al día</p>	<p>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)</p>	<p>Puede estar indicado el control de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un aumento de la exposición a efavirenz, cuando CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se administra en combinación con efavirenz.</p> <p>Efavirenz en combinación con CIVASPAN/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 CIVASPAN/ritonavir, la pauta posológica que se debe usar es CIVASPAN/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (ver sección 4.4).</p>
<p>Etravirina 100 mg dos veces al día</p>	<p>etravirina AUC ↓ 37% etravirina C_{\min} ↓ 49% etravirina C_{\max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{\min} ↔ darunavir C_{\max}</p>	<p>La combinación de CIVASPAN 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.</p>
<p>Nevirapina 200 mg dos veces al día</p>	<p>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)</p>	<p>La combinación de CIVASPAN administrado junto con dosis bajas de ritonavir y nevirapina puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis.</p>
<p>Rilpivirina 150 mg una vez al día</p>	<p>rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C_{\min} ↑ 178% rilpivirina C_{\max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{\min} ↓ 11%</p>	<p>La combinación de CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y rilpivirina, se puede utilizar sin ajustes de dosis.</p>

Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), sin administración de forma conjunta adicional de dosis bajas de ritonavir[†]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<p><i>Inhibidores de la proteasa de</i></p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dos veces al día</p> <p>ANTAGONISTAS DEL CC Maraviroc 150 mg dos veces al día</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>La combinación de CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y atazanavir puede administrarse sin necesidad de ajustar la posología.</p>
<p>Indinavir 800 mg dos veces al día</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: comparación de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día versus indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dos veces al día.</p> <p>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.</p>	<p>Cuando se utilice en combinación con CIVASPAN 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.</p>
<p>Saquinavir 1.000 mg dos veces al día</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>No se recomienda combinar CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir con saquinavir.</p>

ANTIBIÓTICOS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<p>Claritromicina 500 mg dos veces al día</p>	<p>claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C_{min} ↑ 174% claritromicina C_{max} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C_{min} ↑ 1% # darunavir C_{max} ↓ 17%</p> <p>Las concentraciones del metabolito 14-OH-claritromicina fueron indetectables en combinación con CIVASPAN/ritonavir. (↑ claritromicina como consecuencia de la inhibición del CYP3A y, posiblemente de la glicoproteína P)</p>	<p>Se debe tener precaución cuando claritromicina se combina con CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.</p> <p>En los pacientes con insuficiencia renal se debe consultar la dosis recomendada de claritromicina en la Ficha Técnica.</p>
ANTICOAGULANTE/INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		
<p>Apixabán Edoxabán Rivaroxabán</p>	<p>No se ha estudiado. La administración de forma conjunta de CIVASPAN 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)</p>	<p>No se recomienda el uso de CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y estos anticoagulantes.</p>
<p>Dabigatrán Ticagrelor</p>	<p>No se ha estudiado. La administración conjunta con CIVASPAN potenciado puede conducir a un aumento sustancial en la exposición a dabigatrán o ticagrelor.</p>	<p>La administración concomitante de CIVASPAN potenciado con dabigatrán y ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (por ejemplo prasugrel).</p>
<p>Warfarina</p>	<p>No se ha estudiado. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir en combinación con dosis bajas de ritonavir.</p>	<p>Se debería controlar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.</p>
ANTIÉPILEPTICOS		
<p>Fenobarbital Fenitoína</p>	<p>No se ha estudiado. Se prevé que fenobarbital y fenitoína provoquen un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir y su farmacopotenciador. (dado que son inductores de las enzimas CYP450)</p>	<p>CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos.</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 CIVASPAN/ritonavir. Si es necesario combinar CIVASPAN/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 CIVASPAN/ritonavir tenga que reducirse de un 25% a un 50%.
Clonazepam	No se ha estudiado. La administración concomitante de CIVASPAN potenciado y clonazepam podría aumentar la concentración de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir con clonazepam.
ANTIDEPRESIVOS		
Paroxetina 20 mg una vez al día Sertralina 50 mg una vez al día Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodon	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} ↔ El uso concomitante de CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones de los antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Si los antidepresivos se administran junto con CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir, la aproximación recomendada es un ajuste de la dosis del antidepresivo en base a una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Además, en los pacientes con una dosis estable de estos antidepresivos que inician tratamiento con CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir se debe vigilar la respuesta del antidepresivo. Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre conjuntamente CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir con estos antidepresivos y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con CIVASPAN potenciado está contraindicada.
ANTIMICÓTICOS		
Voriconazol	No se ha estudiado. Ritonavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de las enzimas CYP450)	Voriconazol no se debe combinar con CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, a menos, que el balance beneficio-riesgo justifique el empleo de voriconazol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<p>Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol</p>	<p>No se ha estudiado. CIVASPAN puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antimicótico y posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de darunavir. (inhibición de CYP3A y/o gp-P)</p>	<p>Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.</p>
<p>Clotrimazol</p>	<p>No se ha estudiado. El uso sistémico concomitante de clotrimazol y darunavir con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o clotrimazol. darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (a partir de un modelo de farmacocinética poblacional)</p>	

MEDICAMENTOS ANTIGOTA

<p>Colchicina</p>	<p>No se ha estudiado. El uso concomitante de colchicina y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar la exposición a la colchicina. (inhibición de CYP3A y/o gp-P)</p>	<p>Si se requiere administrar CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción del tratamiento con colchicina. Está contraindicado administrar de forma conjunta colchicina con CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).</p>
-------------------	---	---

ANTIMALÁRICOS

<p>Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas</p>	<p>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} ↔</p>	<p>La combinación de CIVASPAN 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.</p>
--	---	--

ANTIMICOBACTERIANOS

<p>Rifampicina Rifapentina</p>	<p>No se ha estudiado. Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa con dosis bajas de ritonavir, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.</p>	<p>La combinación de rifapentina y CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir no está recomendada. La combinación de rifampicina y CIVASPAN junto con dosis bajas de ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
------------------------------------	--	---

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 CIVASPAN 600 mg
 (DARUNAVIR)
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<p>Rifabutina 150 mg en días alternos</p>	<p>rifabutina AUC^{**} ↑ 55% rifabutina C_{max}^{**} ↑ ND rifabutina C_{max}^{min} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** suma de los grupos activos de rifabutina (medicamento original + 25-<i>O</i>-desacetil metabolito)</p> <p>En el estudio de interacción se observó una exposición sistémica diaria comparable para rifabutina entre el tratamiento de 300 mg una vez al día en monoterapia y el de 150 mg en días alternos en combinación con CIVASPAN/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un aumento de unas 10 veces en la exposición diaria al metabolito activo 25-<i>O</i>-desacetilrifabutina. Además, el AUC de la suma de los grupos activos de la rifabutina (medicamento original + 25-<i>O</i>-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.</p> <p>(Rifabutina es un inductor y sustrato de las enzimas CYP3A). Se observó un</p>	<p>En pacientes que reciben la combinación con CIVASPAN coadministrado con ritonavir, se justifica una reducción de la dosis de rifabutina del 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (p. ej. rifabutina 150 mg en días alternos) y se recomienda una mayor supervisión de las reacciones adversas relacionadas con rifabutina. En caso de problemas de seguridad, se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y/o la supervisión de los niveles de rifabutina. 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 CIVASPAN/ritonavir, este aumento en la exposición a darunavir en presencia de rifabutina, no justifica un ajuste de dosis para CIVASPAN/ritonavir. En base al modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% se aplica también si los pacientes reciben rifabutina en dosis distintas a 300 mg/día.</p>
ANTINEOPLÁSICOS		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecan</p>	<p>No se ha estudiado. Se espera que CIVASPAN aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir, con la consiguiente posibilidad de que aumenten los acontecimientos adversos asociados a estos agentes. Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos agentes antineoplásicos con CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir.</p> <p>No se recomienda el uso concomitante de everolimus o irinotecan y CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.</p>
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 CIVASPAN 600 mg
 (DARUNAVIR)
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Quetiapina	No se ha estudiado. Se espera que CIVASPAN aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante de CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma (ver sección 4.3).
Perfenazina Risperidona Tioridazina Lurasidona Pimozida Sertindol	No se ha estudiado. Se espera que CIVASPAN 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 CIVASPAN administrado conjuntamente con dosis bajas de ritonavir. Está contraindicada la administración concomitante de CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir y lurasidona, pimozida o sertindol (ver sección 4.3).
β-BLOQUEANTES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que CIVASPAN aumente las concentraciones plasmáticas de estos β-bloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta CIVASPAN 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 CIVASPAN en combinación con dosis bajas de ritonavir haga aumentar las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio. (inhibición del CYP3A y/o CYP2D6)	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir.
CORTICOSTEROIDES		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 CIVASPAN 600 mg
 (DARUNAVIR)
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<p>Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).</p>	<p>Fluticasona: en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona inhalada o administrado por vía intranasal se han informado casos de efectos corticosteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición a fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.</p> <p>Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden estar aumentadas cuando se administran conjuntamente con CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir, dando lugar a concentraciones de cortisol en suero reducidas.</p>	<p>El uso concomitante de CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir 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 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.</p>
---	---	--

<p>Dexametasona (por vía sistémica)</p>	<p>No se ha estudiado. La dexametasona puede provocar un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir. (inducción del CYP3A)</p>	<p>La combinación de dexametasona por vía sistémica y CIVASPAN coadministrado con dosis bajas de ritonavir se debe usar con precaución.</p>
---	--	---

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA

<p>Bosentán</p>	<p>No se ha estudiado. El uso concomitante de bosentán y CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán. Se espera que bosentán reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o su farmacopotenciador. (inducción de CYP3A)</p>	<p>Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentán cuando se administra de forma concomitante con CIVASPAN y dosis bajas de ritonavir.</p>
-----------------	---	---

VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Inhibidores de la proteasa NS3-4A

<p>Elbasvir/grazoprevir</p>	<p>CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de CYP3A y OATP1B)</p>	<p>El uso concomitante de CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir y elbasvir/grazoprevir está contraindicado (ver sección</p>
-----------------------------	---	---

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 CIVASPAN, con dosis bajas de ritonavir, con boceprevir.
Glecaprevir/pibrentasvir	Con base en consideraciones teóricas, CIVASPAN 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 CIVASPAN 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 CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir y simeprevir.

PRODUCTOS DE FITOTERAPIA

Hipérico o Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No se ha estudiado. Se prevé que el hipérico o hierba de San Juan produzca un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. (inducción del CYP450)	CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (ver sección 4.3). Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales. La exposición a darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el tratamiento con la hierba de San Juan.
--	--	--

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 CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir. (inhibición del CYP3A)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía e incluso rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y lovastatina o simvastatina (ver sección 4.3).
-----------------------------	---	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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	Si se desea administrar atorvastatina junto a CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.
Pravastatina dosis única de 40 mg	pravastatina AUC ↑ 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 CIVASPAN en combinación con dosis bajas de ritonavir, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	rosuvastatina AUC ↑ 48% ^{¶¶} rosuvastatina C _{max} ↑ 144% ^{¶¶} en base a datos publicados con darunavir/ritonavir	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con CIVASPAN en combinación con dosis bajas de ritonavir, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.

OTROS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LÍPIDOS

Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que CIVASPAN potenciado aumente la exposición de lomitapida cuando se administran conjuntamente. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3).
------------	---	---

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂

Ranitidina 150 mg dos veces al día	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se puede administrar junto con antagonistas del receptor H ₂ sin necesidad de ajustar la posología.
---------------------------------------	---	---

INMUNOSUPRESORES

Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No se ha estudiado. La exposición a estos inmunosupresores será incrementada cuando son administrados junto con CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir. (inhibición CYP3A)	En caso de administración de forma conjunta, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.
Everolimus		El uso concomitante de everolimus y CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no está recomendado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BETA- AGONISTAS INHALADOS

Salmeterol

No se ha estudiado. El uso concomitante de salmeterol y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.

No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIÁCEOS

<p>Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día</p>	<p>R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C_{min} ↓ 15% R(-) metadona C_{max} ↓ 24%</p>	<p>No se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se empieza a administrar de forma conjunta con CIVASPAN/ritonavir. Sin embargo, debido a la inducción del metabolismo producida por ritonavir, puede ser necesario un aumento 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.</p>
<p>Buprenorfina/naloxona a 8/2 mg-16/4 mg una vez al día</p>	<p>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} ↔</p>	<p>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 CIVASPAN/ritonavir, pero se recomienda una cuidadosa supervisión clínica para los signos de toxicidad opiácea.</p>
<p>Fentanilo Oxicodona Tramadol</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas CIVASPAN potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)</p>	<p>Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren de forma conjunta CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir y estos analgésicos.</p>
<p>ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS</p>		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<p>Drospirenona etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día)</p> <p>Etinilestradiol Noretindrona 35 µg/1 mg una vez al día</p>	<p>No se ha estudiado con darunavir/ritonavir.</p> <p>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</p>	<p>Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre CIVASPAN de forma conjunta con un producto que contenga drospirenona, debido a la posibilidad de que se produzca hiperpotasemia.</p> <p>Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos estrogénicos en combinación con CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.</p> <p>Las pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controladas clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.</p>
ANTAGONISTAS OPIOIDES		
<p>Naloxegol</p>	<p>No estudiado.</p>	<p>La administración conjunta de CIVASPAN potenciado y naloxegol está contraindicada.</p>
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
<p>Para el tratamiento de la disfunción eréctil</p> <p>Avanafil o Sildenafil o Tadalafil o Vardenafilo</p>	<p>En un estudio de interacción[#], se constató una exposición sistémica comparable a sildenafil tras una dosis única oral de 100 mg de sildenafil solo y de una dosis única oral de 25 mg de sildenafil administrado de forma conjunta con CIVASPAN y una dosis baja de ritonavir.</p>	<p>La combinación de avanafil y CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>La administración simultánea de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir debe hacerse con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y sildenafil, vardenafilo o tadalafil, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil 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 tadalafil no superiores a 10 mg en 72 horas.</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 CIVASPAN 600 mg
 (DARUNAVIR)
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<p>Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar</p> <p>Sildenafil ilo Tadalafilo</p>	<p>No se ha estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafilo. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar administrado de forma conjunta con CIVASPAN y dosis bajas de ritonavir. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la co-administración de CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).</p> <p>No se recomienda la co-administración de tadalafilo con CIVASPAN y dosis bajas de ritonavir para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.</p>
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
<p>Omeprazol 20 mg una vez al día</p>	<p>#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p>	<p>CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.</p>

SEDANTES/HIPNÓTICOS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<p>Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem</p> <p>Midazolam (oral) Triazolam</p>	<p>No se ha estudiado. Los sedantes/hipnóticos son ampliamente metabolizados por el CYP3A. La administración de forma conjunta con CIVASPAN/ritonavir puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos.</p> <p>Si CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se administra conjuntamente con midazolam parenteral, se puede producir un gran aumento en la concentración de esta benzodiazepina. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3-4 veces los niveles plasmáticos de midazolam.</p>	<p>Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta CIVASPAN con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos.</p> <p>Si CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir se coadministra con midazolam parenteral, se debe administrar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, que garantice una vigilancia médica estrecha del paciente y adecuado control médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento.</p> <p>CIVASPAN con dosis bajas de ritonavir está contraindicado con triazolam o midazolam oral (ver sección 4.3).</p>
TRATAMIENTO PARA LA EYACULACIÓN PRECOZ		
<p>Dapoxetina</p>	<p>No estudiado.</p>	<p>La administración conjunta de CIVASPAN potenciado con dapoxetina está contraindicada.</p>
MEDICAMENTOSUROLÓGICOS		
<p>Fesoterodina Solifenacina</p>	<p>No estudiado.</p>	<p>Utilizar con precaución. Monitorizar las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina, puede ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina.</p>

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 CIVASPAN 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 transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CIVASPAN administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir sólo debe usarse en el embarazo, si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.Lactancia
No se sabe si darunavir se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que darunavir sí se excreta con la leche en esta especie y que en dosis altas (1.000 mg/kg/día) provoca toxicidad. 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 CIVASPAN.

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo clínico (N=2.613 en pacientes que han sido tratados previamente y que han iniciado el tratamiento con CIVASPAN/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 CIVASPAN/ritonavir 800/100 mg una vez al día en pacientes *naïve*, fue semejante al observado en pacientes que habían sido previamente tratados con CIVASPAN/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 CIVASPAN/ritonavir 800/100 mg una vez al día fue de 162,5 semanas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por categorías según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y 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
<i>Infecciones e infestaciones</i>	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 CIVASPAN 600 mg
 (DARUNAVIR)
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

poco frecuente	herpes simple
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
rara	aumento del recuento de eosinófilos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
<i>Trastornos endocrinos</i>	
poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
frecuente	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
poco frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
frecuente	insomnio
poco frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
rara	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos
poco frecuente	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia
rara	síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
<i>Trastornos oculares</i>	
poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmía
rara	alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
poco frecuente	vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	
poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, taquicardia
rara	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	
poco frecuente	hipertensión, rubor
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 CIVASPAN 600 mg
 (DARUNAVIR)
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
rara	rinorrea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
muy frecuente	diarrea
frecuente	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral
rara	estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua saburral
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
frecuente	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
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
frecuente	erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, erupción eritematosa y prurítica), prurito
poco frecuente	angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uña
raros	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión en la piel, xeroderma
no conocida	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
rara	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
frecuente	astenia, fatiga
poco frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
rara	escalofríos, sensación anormal, xerosis

Descripción de algunas reacciones adversas

Erupción

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

Durante el programa de desarrollo clínico de raltegravir en pacientes previamente tratados, la erupción, independientemente de la causalidad fue observada más frecuentemente en tratamientos con CIVASPAN/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con CIVASPAN/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin CIVASPAN/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 tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 CIVASPAN 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.

4.9 Sobredosis

Existe una experiencia limitada en relación con la sobredosis aguda de CIVASPAN administrado de forma conjunta con 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 CIVASPAN. El tratamiento de la sobredosis de CIVASPAN 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Mecanismo de acción

Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 (K_D de $4,5 \times 10^{-12}$ M). Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del

VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

Actividad antiviral *in vitro*

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

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

Resistencia

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

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

El incremento del *fold change* en el valor CE_{50} 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 de la proteasa del VIH-1 y pérdida de sensibilidad a los inhibidores de la proteasa en fracasos virológicos en la variable de los ensayos *ARTEMIS*, *ODIN* y *TITAN*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	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/ <i>endpoint</i> , desarrollando mutaciones ^b en el <i>endpoint</i> , n/N				
Mutaciones primarias (principales) en IP	0/43	1/60	0/42	6/28
RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Número de pacientes con fracaso virológico y fenotipos pareados basales/ <i>endpoint</i> , mostrando pérdida de sensibilidad a inhibidores de la proteasa en el <i>endpoint</i> comparado con el estado basal, n/N				
Inhibidores de proteasa				
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

Resistencia cruzada

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

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

Resultados clínicos

Pacientes adultos

Para ver los resultados del ensayo clínico realizado en pacientes adultos *naïve* al TAR, ir al Resumen de las Características del Producto de DARUNAVIR 800 mg comprimidos

Eficacia de DARUNAVIR 600 mg dos veces al día administrado de forma conjunta con 100 mg de ritonavir dos veces al día en pacientes tratados previamente con antirretrovirales

La evidencia de la eficacia de DARUNAVIR administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) en pacientes previamente tratados con TAR, se basa en el análisis de 96 semanas del ensayo clínico *TITAN* de Fase III en pacientes *naïve* a lopinavir previamente tratados con TAR, en el análisis de 48 semanas del ensayo clínico Fase III *ODIN* en pacientes previamente tratados con TAR sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir, y sobre los datos de los análisis de 96 semanas de los ensayos en Fase IIb *POWER 1* y *2*, en pacientes previamente tratados con TAR con alto nivel de resistencia a IP.

TITAN es un ensayo Fase III aleatorizado, controlado, abierto que compara DARUNAVIR administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) versus

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces al día) en pacientes adultos infectados por VIH-1 tratados previamente con TAR *naïve* a lopinavir. Ambos brazos usaron un régimen optimizado (OBR) consistiendo en al menos 2 antirretrovirales (ITIAN con o sin ITINAN).

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

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

^a Imputaciones según el algoritmo TLOVR

^b Basado en una aproximación normal de la diferencia en % de respuesta

^c NC=F

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

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

ODIN			
Resultados	DARUNAVIR/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TBO N=294	DARUNAVIR/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N=296	Diferencia de tratamiento (95% IC de diferencia)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 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 10⁶/l (ver sección 4.2 y 4.4). La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.

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

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

Datos conjuntos de POWER 1 y POWER 2						
Resultados	Semana 48			Semana 96		
	DARUNAVIR/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día n=131	Control n=124	Diferencia de tratamiento	DARUNAVIR/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día n=131	Control n=124	Diferencia de tratamiento
Carga viral < 50 copias/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Media de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal ($\times 10^6/l$) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c
--	-----	----	------------------------------	-----	----	-----------------------------------

^a Imputaciones según algoritmo TLOVR

^b Imputación de la última observación llevada adelante

^c Intervalos de confianza del 95%.

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

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

Genotipo o fenotipo basal y respuesta virológica

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

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

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

^a Número de mutaciones de la lista de mutaciones asociadas con una menor respuesta a

^b DARUNAVIR/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V) *fold change* en EC₅₀

^c “Pacientes tratados previamente o no con ENF” son pacientes que no usaron ENF o que usaron ENF pero no por primera vez

^d “Pacientes no tratados previamente con ENF” son pacientes que usaron ENF por primera vez

Pacientes pediátricos

Para ver los resultados de los ensayos clínicos en pacientes pediátricos *naïve* al tratamiento ARV de entre 12 a 17 años de edad, consulte el Resumen de las Características del Producto para DARUNAVIR 400 mg y 800 mg comprimidos o DARUNAVIR 100 mg/ml suspensión oral.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DELPHI es un ensayo abierto Fase II para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de DARUNAVIR con dosis bajas de ritonavir en 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con ARV, de 6 a 17 años de edad que pesan al menos 20 kg. Estos pacientes recibieron DARUNAVIR/ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.2 para posología recomendada por peso corporal). La respuesta virológica se definió como una disminución de la carga viral del ARN plasmático del VIH-1 de al menos 1,0 log₁₀ *versus* la basal.

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

DELPHI	
<i>Resultados a la semana 48</i>	DARUNAVIR/ritonavir N=80
Pacientes (%) con ARN VIH-1 < 50 copias/ml ^a	47,5% (38)
Media de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal ^b	147

^a Imputaciones según 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.

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

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

10 kg a menos de 15 kg que recibieron DARUNAVIR/ritonavir en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.2 para las recomendaciones de dosis por peso corporal).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

^a Imputaciones según el algoritmo TLOVR.

^b NC=F

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

Embarazo y posparto

Darunavir /ritonavir (600/100 mg dos veces al día 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 ritonavir, se han estudiado en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH-1. La exposición a darunavir fue mayor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en las personas sanas. La mayor exposición a darunavir de los pacientes infectados por el VIH-1, en comparación con las personas sanas, podría explicarse por las mayores concentraciones de la glucoproteína 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. Ritonavir inhibe al CYP3A y, por tanto, incrementa considerablemente la concentración plasmática de darunavir.

Absorción

Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco, en presencia de dosis bajas de ritonavir, suelen alcanzarse en 2,5- 4,0 horas.

La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir solo fue de aproximadamente un 37% y ascendió a aproximadamente un 82% en presencia de 100 mg de ritonavir administrados dos veces al día. El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir fue de un incremento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica a darunavir cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral, combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día (ver sección 4.4).

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa de darunavir en presencia de una dosis baja de ritonavir es un 30% menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de DARUNAVIR deben tomarse con ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

Distribución

Darunavir se une a las proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 95%. 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 $88,1 \pm 59,0$ l (Media \pm SD) y aumentó a $131 \pm 49,9$ l (Media \pm SD) en presencia de 100 mg de ritonavir, dos veces al día.

Biotransformación

Los experimentos efectuados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. Darunavir se metaboliza ampliamente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo hecho en voluntarios sanos con ¹⁴C-darunavir demostró que la mayor parte de la radioactividad del plasma medida después de una dosis única de 400/100 mg de darunavir con ritonavir se debe al principio activo original. En el ser humano se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir; todos ellos con una actividad que es al menos 10 veces inferior a la de darunavir contra el VIH de tipo salvaje.

Eliminación

Después de una dosis de 400/100 mg de ¹⁴C-darunavir con ritonavir, aproximadamente 79,5% y 13,9% de la cantidad administrada, se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente. Aproximadamente 41,2% y 7,7% de la dosis recuperada en las heces y en la orina respectivamente, correspondieron a darunavir intacto. La semivida de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas cuando se combinó con ritonavir. Los aclaramientos intravenosos de darunavir solo (150 mg) y en presencia de dosis bajas de ritonavir fueron de 32,8 l/hora y 5,9 l/hora, respectivamente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

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

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado una vez al día en 12 pacientes pediátricos *naïve* al tratamiento ARV, de edades de entre 12 y menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, mostró que la dosis administrada de DARUNAVIR/ritonavir 800/100 mg una vez al día resulta en una exposición a darunavir que era comparable a la alcanzada en los pacientes adultos que recibían DARUNAVIR/ritonavir 800/100 mg una vez al día. Por tanto, se puede utilizar la misma dosis una vez al día en pacientes adolescentes previamente tratados de entre 12 y menos de 18 años de edad y al menos 40 kg de peso sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)*, con una carga viral < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l (ver sección 4.2).

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

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado una vez al día en 10 pacientes pediátricos previamente tratados, de 3 a menos de 6 años y con un peso de al menos 14 kg a menos

de 20 kg, mostró que las dosis basadas en el peso como resultado de la exposición a darunavir eran comparables a las alcanzadas en adultos que recibían DARUNAVIR/ritonavir 800/100 mg una vez al día (ver sección 4.2). Además, el modelo farmacocinético y la simulación de las exposiciones a darunavir en los pacientes pediátricos a lo largo de las edades de 3 a menos de 18 años confirmó la exposición a darunavir observada en los ensayos clínicos y permitió identificar las pautas posológicas de DARUNAVIR/ritonavir una vez al día basadas en el peso para los pacientes pediátricos con un peso de al menos 15 kg que eran pacientes pediátricos *naïve* al tratamiento ARV o previamente tratados sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)*, con una carga viral < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l (ver sección 4.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

* 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 ¹⁴C-darunavir con ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada se excreta intacta por la orina.

Aunque darunavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, el análisis farmacocinético de esta población demostró que la farmacocinética de darunavir no se altera de manera significativa en los pacientes infectados por el VIH que presentan una insuficiencia renal moderada (AclCr de 30–60 ml/min, n=20) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Embarazo y posparto

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

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}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 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

CIVASPAN 600 mg comprimidos recubiertos

Núcleo:

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Dióxido de Silicio coloidal anhidro
Estearato de magnesio

Recubrimiento :

Alcohol Polivinílico
Dióxido de titanio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIVASPAN 600 mg
(DARUNAVIR)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Macrogol 3350
Talco
Colorante FD&C amarillo n°6

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 .Periodo de validez

Ver fecha indicada en el envase

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 25°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE).
Caja con tamaño para un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cualquier fármaco no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

Res. Exenta RW N° 28646 de 16 diciembre 2019