



Fármaco antirretroviral inhibidor de la proteasa viral. Se une a la proteasa del VIH con gran afinidad, incluso a la enzima resistente a múltiples fármacos. Coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

USO CLÍNICO

Indicaciones incluidas en ficha técnica (**A**):

- 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.
- Darunavir asociado a dosis bajas de ritonavir, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adolescentes (de 12 años en adelante, que pesen al menos 40 kg).

Algunos expertos solo recomiendan el tratamiento con darunavir en niños previamente tratados y con mutaciones en la proteasa que confieran resistencia a otros fármacos.

- Pacientes *naïve*, junto con ritonavir, 2 veces al día.
- Pacientes *naïve*, junto con ritonavir en dosis única diaria: solo en pacientes 12-18 años y ≥ 40 kg de peso.
- Niños más pequeños: en el tratamiento de niños ≤ 3 años de edad (**E**: extranjero y *off label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Niños sin tratamiento antirretroviral previo (*naïve*) (de entre 3 a 17 años de edad y al menos 15 kg de peso):

Dosis recomendada de comprimidos de darunavir y ritonavir para el tratamiento de pacientes pediátricos (3-17 años) sin tratamiento antirretroviral previo (*naïve*)

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

Niños previamente tratados con antirretroviral (3-17 años de edad y un peso de al menos 15 kg):

Dosis recomendada para el tratamiento de pacientes pediátricos previamente tratados (de 3 a 17 años) con comprimidos de darunavir 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 darunavir/100 mg Ritonavir una vez al día | 375 mg darunavir/50 mg ritonavir Dos veces al día |
| ≥ 30 kg- < 40 kg | 675 mg darunavir/100 mg Ritonavir una vez al día | 450 mg darunavir/60 mg ritonavir Dos veces al día |
| ≥ 40 kg | 800 mg darunavir/100 mg Ritonavir una vez al día | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir Dos veces al día |

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 darunavir/ritonavir una vez al día está recomendada en los pacientes pediátricos previamente no tratados con inhibidores de la proteasa del VIH (*naïve*) y la pauta de dos veces al día está recomendada en los pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa del VIH.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de darunavir/cobicistat en pacientes pediátricos de 3 a 11 años de edad, o que pesen menos de 40 kg. No se dispone de datos. No se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad por motivos de seguridad.

Darunavir/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.

Darunavir/ritonavir no se debe utilizar en niños < 3 años de edad debido a problemas de seguridad.

Insuficiencia renal o hepática:

No hay datos específicos en población pediátrica.

En adultos con insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A-B). En insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C): evitar.

No se requieren ajustes posológicos en pacientes adultos con insuficiencia renal. No se dispone de datos en insuficiencia renal grave. Tanto darunavir como ritonavir presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, por lo que la hemodiálisis no incrementa su eliminación.

Administración:

Administrar los comprimidos enteros, sin masticar ni triturar, junto con alimentos. El tipo de alimento no influye en la absorción.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

- Administración concomitante con los siguientes fármacos: rifampicina, derivados ergóticos, cisaprida, pimozida, midazolam por vía oral, triazolam, hipérico o hierba de San Juan, simvastatina, lovastatina y sildenafilo en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

PRECAUCIONES

- Se han notificado casos de hepatitis aguda en pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir, en ocasiones fatal. Se recomienda monitorizar la función hepática durante el tratamiento, especialmente en pacientes con patología hepática subyacente.
- En pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir se han notificado casos de toxicidad cutánea severa, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema maculo-papular. En estos casos, se recomienda la suspensión del fármaco.
- La molécula de darunavir contiene un grupo sulfonamida en su estructura. El potencial de sensibilidad cruzada entre darunavir y otros fármacos del grupo de las sulfonamidas es desconocida. No obstante, se recomienda utilizar con precaución en pacientes alérgicos a las sulfonamidas.
- Se ha notificado un aumento sangrado espontáneo en hemofílicos.

EFECTOS SECUNDARIOS

El perfil de seguridad de darunavir en pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta.

Los efectos secundarios frecuentes asociados al tratamiento con darunavir/ritonavir son: diarrea, vómitos, náuseas, dolor o distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, cefalea, exantema, astenia, aumento de la amilasa sérica, elevación de enzimas hepáticos.

Hay que considerar que, al igual que con el resto de los fármacos de la familia de inhibidores de proteasa, se ha asociado a darunavir con el desarrollo de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipederglucemia, diabetes y síndrome lipodistrófico.

Otros efectos adversos poco frecuentes son: trastornos cardíacos (infarto agudo de miocardio, angina de pecho prolongación de QT), pancreatitis, insuficiencia renal, angioedema.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El darunavir es un sustrato e inhibidor del citocromo CYP3A4. Por otra parte, el ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A4 y en menor magnitud del citocromo CYP2D6. También es inductor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y de la enzima glucoronil-transferasa.

En general, los fármacos que se metabolizan a través del citocromo CYP3A4 o 2D6 aumentarán sus concentraciones plasmáticas debido a la inhibición de estas isoenzimas por darunavir y ritonavir. Por lo tanto, hay que considerar que la combinación darunavir/ritonavir presenta un riesgo elevado de interactuar con numerosos fármacos, y que muchas de estas interacciones pueden tener relevancia clínica.

Darunavir-ritonavir produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de los siguientes fármacos

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina • Quinidina, propafenona, amiodarona • Tacrólimus • Claritromicina • Digoxina | Monitorizar signos y síntomas de toxicidad. Siempre que sea posible se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos, y si es preciso, realizar un ajuste de dosis |
|---|--|

Darunavir/ritonavir produce un descenso en las concentraciones plasmáticas de los siguientes fármacos

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol • Metadona • Paroxetina • Sertralina • Anticonceptivos estrogénicos combinados | Monitorizar eficacia del tratamiento. Siempre que sea posible se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos, y si es preciso, realizar un ajuste de dosis |
|--|--|

Darunavir/ritonavir produce un aumento/descenso en las concentraciones plasmáticas de los siguientes fármacos

| | |
|--|---|
| Anticoagulantes orales (warfarina, no datos con acenocumarol). | Se recomienda una vigilancia estrecha del INR en el tratamiento concomitante. |
|--|---|

Interacciones con otros antirretrovirales

| | |
|--|---|
| Saquinavir, lopinavir-ritonavir: pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de darunavir | No se recomienda esta asociación en el tratamiento antirretroviral combinado |
| Efavirenz: puede disminuir las concentraciones plasmáticas de darunavir, y aumentar las concentraciones plasmáticas de efavirenz | No es necesario realizar un ajuste de dosis, pero se recomienda utilizar con precaución |
| Indinavir: la asociación puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos | No es necesario realizar un ajuste de dosis, pero se recomienda utilizar con precaución y vigilar la aparición de más efectos adversos derivada de la utilización de ambos fármacos |

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, crospovidona, estearato de magnesio, poli (vinil alcohol) - parcialmente hidrolizado, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), talco, amarillo ocaso FCF (E110) (este último, no en los comprimidos de 75 y 150 mg).

No requiere condiciones especiales de conservación.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace Presentaciones correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 17/11/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39710/FT_39710.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto
- Prezista®. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 01/11/2012]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39710/FT_39710.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. National Institute of Health. Bethesda, MD. 2011. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov>
- Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, *et al.* Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 10.ª edición. Zamora: Escofet, 2010.
- McKeage K, Scott LJ. Darunavir: in treatment-experienced pediatric patients with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs*. 2010;12(2):123-31.
- Neely M, Kovacs A. Managing treatment-experienced pediatric and adolescent HIV patients: role of darunavir. *Ther Clin Risk Manag*. 2009 Jun;5(3):595-615.
- Prezista®. Product Information at Drugs@FDA [consultado el 01/11/2012]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).