CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Versão para o Mercado Público

- **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- **Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- **Unidade IV -** Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- **Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- **Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- **Unidade Norte-Sul -** Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

DARVYR

(darunavir)

Comprimido revestido

75 mg, 150 mg e 600 mg

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos

BULA PARA O PACIENTE

☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ **Unidade IV -** Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ **Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
☐ **Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
☐ **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
☐ **Unidade Norte-Sul -** Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DARVYR
darunavir

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de:
75 mg de darunavir em frasco com 480 comprimidos revestidos.
150 mg de darunavir em frasco com 240 comprimidos revestidos.
600 mg de darunavir em frasco com 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS E ACIMA OU IGUAL A 15 KG (75 mg , 150 mg e 600 mg)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

75 mg de darunavir
propilenoglicolato de darunavir..... 85,42 mg*
*equivalentes a 75 mg de darunavir
q.s.p..... 1 com rev
excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, talco e macrogol.

150 mg de darunavir
propilenoglicolato de darunavir..... 170,84 mg*
*equivalentes a 150 mg de darunavir
q.s.p..... 1 com rev
excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, talco e macrogol.

600 mg de darunavir
propilenoglicolato de darunavir..... 683,33 mg*
*equivalentes a 600 mg de darunavir
q.s.p..... 1 com rev
excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo, talco e macrogol.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Adultos

Darvyr 75 mg, 150 mg e 600 mg: em associação com baixa dose de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), causador da AIDS.

Pacientes Pediátricos

Darvyr 75 mg, 150 mg, 600 mg: em associação com baixa dose de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), causador da AIDS, em pacientes pediátricos a partir de 3 anos de idade com pelo menos 15 kg

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O darunavir, princípio ativo de **Darvyr**, é um medicamento antiretroviral. Pertence a um grupo chamado inibidores de protease. **Darvyr** reduz a quantidade de Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) em seu corpo. Isto irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolver doenças ligadas à infecção pelo HIV.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar **Darvyr** se apresentar hipersensibilidade ao darunavir ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. Você não deve tomar **Darvyr** se tiver insuficiência hepática grave.

O darunavir e o ritonavir não devem ser tomados juntamente aos seguintes medicamentos:

- astemizol ou terfenadina (usada no tratamento de sintomas de alergia);

- alfuzosina (usada no tratamento de próstata aumentada);

- sildenafila (quando usada no tratamento de hipertensão arterial pulmonar);

- midazolam (oral) ou triazolam (usadas para tratamento de dificuldades do sono e/ou ansiedade);

- cisaprida (usada no tratamento de problemas no estômago);

- lurasidona ou pimozida (usada para tratar distúrbios psiquiátricos);

- alcaloides do *ergot* (usados no tratamento de enxaqueca ou dor de cabeça, por exemplo, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina);

- colchicina (usado no tratamento de gota ou febre familiar do Mediterrâneo), se você tem insuficiência renal/hepática;

- lovastatina, sinvastatina ou lomitapida (usada para reduzir os níveis de colesterol);

- dronedarona, ivabradine, ranolazina (usada para tratamento de dores no peito);

- rifampicina (usado no tratamento de algumas infeções como tuberculose);

- elbasvir/grazoprevir (usados no tratamento de infecção por hepatite C);

- Erva de São João (*Hypericum perforatum*) (um fitoterápico usado em produtos para depressão);

- naloxegol (para tratar a constipação induzida por opióides);

- dapoxetina (para tratar a ejaculação precoce).

Se você estiver tomando qualquer um destes medicamentos, solicite ao seu médico trocar por outro medicamento.

Essa não é uma lista completa dos medicamentos. Portanto, fale para o seu médico sobre todos os medicamentos que você utiliza.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento antirretroviral não cura o HIV e não se mostrou capaz de prevenir a transmissão do HIV. As precauções apropriadas para evitar a transmissão do HIV devem ser adotadas.

As pessoas que tomam **Darvyr** podem ainda desenvolver infecções ou outras doenças associadas à infecção pelo HIV. Você deve manter contato regular com seu médico.

Darvyr/ritonavir não deve ser usado em crianças com idade inferior a 3 anos devido à toxicidade observada em ratos jovens que receberam doses de darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) até os 23 e 26 dias de idade.

Não foram realizados estudos em crianças com menos de 3 anos de idade.

Darvyr só deve ser utilizado em combinação com de ritonavir como um potencializador farmacocinético (vide "Como devo usar este medicamento?").

O aumento da dose de ritonavir não afeta de forma significativa as concentrações de darunavir e não é recomendado.

Durante o programa de desenvolvimento clínico, a ocorrência de reações cutâneas graves, que podem vir acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, foi observada em pacientes tratados com darunavir.

Em caso de desenvolvimento de sinais ou sintomas de reações cutâneas graves, entre imediatamente em contato com seu médico, pois poderá ser necessário parar o tratamento com darunavir. Essas reações podem incluir, mas não se limitam a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar generalizado, fadiga, dores musculares ou nas articulações, bolhas, lesões orais, conjuntivite e hepatite e/ou eosinofilia.

Em pacientes tomando **Darvyr**/ritonavir e raltegravir, pode ocorrer mais frequentemente erupção cutânea (geralmente de grau leve ou moderado) do que em pacientes tomando cada medicamento separadamente.

A ocorrência de erupção cutânea foi, na maioria das vezes, de leve a moderada ocorrendo frequentemente nas primeiras quatro semanas de tratamento e desaparecendo com a administração contínua.

O darunavir contém uma porção sulfonamida. O **Darvyr** deve ser usado com cautela em pacientes com

alergia conhecida à sulfonamida. Em estudos clínicos com /ritonavir, a incidência e a gravidade de erupção cutânea foram semelhantes em pacientes com ou sem história de alergia a sulfonamida.

Pacientes idosos
Se você tem idade acima de 65 anos, o médico decidirá se você pode ser tratado com **Darvyr**/ ritonavir.

Pacientes com condições coexistentes

Insuficiência hepática

Não há dados relacionados ao uso de darunavir/ritonavir quando coadministrados a pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, darunavir/ritonavir é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada, com base em dados que demonstraram que os parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio de darunavir em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada foram comparáveis com aqueles em indivíduos saudáveis.

Hepatotoxicidade
Seu médico irá solicitar exames de sangue antes do tratamento com **Darvyr** ser iniciado.

Se você tem história de doença hepática, incluindo hepatite crônica ativa B ou C, pode ocorrer piora da função do fígado, incluindo evento adverso hepático grave, durante a terapia antirretroviral combinada. Nesse caso, seu médico irá solicitar exames de sangue frequentemente porque você pode ter mais chances de desenvolver problemas hepáticos. Se houver evidência de piora da doença hepática, o médico decidirá se é necessário interromper ou descontinuar o tratamento. Essas evidências podem incluir cansaço, pele ou olhos amarelados, escurecimento da urina, fezes de cor pálida, náusea, vômito, perda de apetite, dor ou sensibilidade na região abaixo das suas costelas, do lado direito, fígado aumentado.

Insuficiência renal
Se você tem doença renal não há problema em tomar **Darvyr**/ritonavir.

Pacientes hemofílicos
Se você tem hemofilia do tipo A ou B, pode ocorrer aumento de sangramento durante o tratamento com **Darvyr**/ritonavir.

Distúrbios metabólicos

Hiperglicemia/Diabetes mellitus
A ocorrência de diabetes mellitus, aumento da taxa de açúcar no sangue ou piora de diabetes mellitus preexistente tem sido relatada em pacientes recebendo terapia antirretroviral, incluindo inibidores de protease.
Os níveis de lipídeos séricos e a taxa de açúcar no sangue em jejum também deverão ser avaliados. O tratamento das alterações em lipídeos fica a critério do médico.

Síndrome inflamatória da reconstituição imune
Em pacientes infectados pelo HIV com deficiência imunológica grave no momento da instituição da terapia antirretroviral combinada, uma reação inflamatória à patógenos assintomáticos ou oportunistas residuais pode surgir e causar condições clínicas graves ou piora dos sintomas. Tipicamente, tais reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses do tratamento com terapia antirretroviral combinada. Exemplos relevantes são: inflamação da retina causada por citomegalovírus, infecções por fungos generalizados e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados pelo médico e o tratamento instituído quando necessário.

Doenças autoimunes, como doença de Graves e hepatite autoimune, também têm sido relatadas durante a reconstituição imunológica. Entretanto, o tempo para o início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de **Darunavir** em combinação com ritonavir sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, alguns pacientes apresentaram tontura durante o tratamento com darunavir/ritonavir. O médico decidirá se você pode ou não dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e Amamentação
Informe imediatamente o seu médico se você estiver grávida, planejando engravidar ou amamentando.

Durante a gravidez e a amamentação, você não deve tomar **Darvyr** com ritonavir, a menos que seja especificamente aprovado pelo seu médico. Recomenda-se que as mulheres infectadas pelo HIV não amamentem os bebês devido à possibilidade de o seu bebê ser infectado pelo HIV através do leite materno e devido aos efeitos desconhecidos do medicamento no seu bebê.

Não existem estudos controlados com darunavir em mulheres grávidas. Os estudos em animais não mostraram evidência de toxicidade sobre o desenvolvimento ou efeito na função reprodutora e na fertilidade.

Darvyr/ritonavir somente devem ser utilizados durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Não existe informação se o darunavir é excretado no leite humano. Os estudos em ratos demonstraram que o darunavir é excretado no leite. Devido ao potencial de transmissão do HIV e o potencial para eventos adversos graves em bebês, você não deve amamentar durante o tratamento com **Darvyr**/ritonavir.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Interações Medicamentosas
Darvyr pode interagir com outros medicamentos. Converse com seu médico se você estiver usando ou usado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos sem prescrição.

Alguns medicamentos **você não deve usar** durante o tratamento com **Darvyr**.

Informe seu médico se você estiver tomando qualquer outro medicamento anti-HIV. **Darvyr** pode ser combinado com alguns outros medicamentos anti-HIV, mas algumas outras combinações não são recomendadas.

O efeito de **Darvyr** pode ser reduzido se você estiver usando algum dos seguintes medicamentos. Informe seu médico se você faz uso de algum:

- medicamentos para tratar infecção por hepatite C (glecaprevir/pibrentasvir, boceprevir);
- medicamentos para prevenir convulsões (fenobarbital, fenitoína);
- corticosteroides (dexametasona);
- medicamentos usados no tratamento de algumas infecções como a tuberculose (rifapentina).

Os efeitos de outros medicamentos podem ser influenciados se você estiver usando **Darvyr** e o seu médico pode querer realizar alguns exames de sangue adicionais. Informe seu médico se você estiver usando:

- medicamentos para tratar infecção por hepatite C;
- medicamentos para doenças no coração (amiodarona, anlodipino, bepridil, bosentana, carvedilol, diltiazem, felopidina, flecainida, disopiramida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipino, nicardipina, propafenona, tadalafila, timolol, quinidina, verapamil);
- medicamentos para doenças do pulmão (tadalafila);
- medicamentos para disfunção erétil (tadalafila, sildenafila);medicamentos utilizados para reduzir a coagulação sanguínea (por exemplo apixabana, etexilato de dabigatrana, edoxabana, rivaroxabana, varfarina,) ou para prevenir a coagulação sanguínea (por exemplo ticagrelor, clopidogrel);
- contraceptivos. **Darvyr** pode reduzir a eficácia do contraceptivo hormonal. Portanto, utilize também métodos não hormonais para a contracepção. Se você tomar um contraceptivo contendo drospirenona, seus níveis de potássio podem se tornar elevados;
- medicamentos para reduzir os níveis de colesterol (atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina). O risco de distúrbios do tecido muscular pode ser aumentado. A atorvastatina, pravastatina ou rosuvastatina, em reduzidas doses iniciais, podem ser usadas como alternativa;
- medicamentos para o seu sistema imune (everolimo, ciclosporina, tacrolimo, sirolimo). Seu médico poderá solicitar exames adicionais;
- corticosteroides (betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triancinolona);
- medicamentos para tratar asma (salmeterol);
- medicamentos para o tratamento da gota ou da Febre Familiar do Mediterrâneo (colchicina). **Darvyr**/ritonavir e colchicina não devem ser administrados em pacientes com insuficiência renal ou hepática;
- medicamentos para o tratamento de malária (arteméter/lumefantrina);
- medicamentos para o tratamento de câncer (dasatinibe, everolimo, irinotecan, nilotinibe, vimblastina,

vincristina);

- medicamentos para prevenir convulsões (clonazepam);
- medicamento para o tratamento da depressão e ansiedade (amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, trazodona);
- medicamentos para o tratamento de infecções fúngicas (clotrimazol, fluconazol, isavuconazol, posaconazol);
- sedativos/hipnóticos (buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem);
- certos medicamentos para tratar dor moderada ou intensa (fentanila, oxicodona, tramadol);
- medicamentos para tratar perturbações urinárias (fesoterodina, solifenacina);
- medicamentos para tratar náuseas e vómitos (domperidona)

A coadministração de **Darvyr**/ritonavir com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor. A coadministração de **Darvyr**/ritonavir com ticagrelor não é recomendada.

A dose de alguns medicamentos poderá ser ajustada e seu médico pode querer realizar alguns exames de sangue adicionais. Informe seu médico se você estiver usando:

- medicamentos usados para reduzir a coagulação sanguínea (etexilato de dabigatrana, edoxabana, varfarina);
- medicamentos para tratar certos distúrbios do coração (digoxina);
- medicamentos contra infecções fúngicas (itraconazol, cetoconazol, voriconazol);
- medicamentos contra infecções bacterianas (rifabutina);
- medicamentos para disfunção erétil (avanafila, sildenafila, vardenafila, tadalafila);
- antibióticos (claritromicina);
- medicamentos para o tratamento da depressão e da ansiedade (paroxetina, sertralina);
- medicamentos para prevenir convulsões ou para tratar neuralgia trigeminal (doença que acomete um nervo da face, em apenas um dos lados, causando muita dor do tipo choque elétrico) (carbamazepina);
- medicamentos para o tratamento de dependência de narcóticos (buprenorfina/naloxona, metadona);
- medicamentos para o tratamento de distúrbios psiquiátricos (perfenazina, quetiapina, risperidona, tioridazina);

- medicamentos usados como sedativos (midazolam parenteral).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe ao seu médico sobre **todos** os medicamentos que você esteja utilizando.

Interações com álcool
A interação entre darunavir e álcool não foi avaliada.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

Darvyr 75 mg são comprimidos revestidos de cor branca em forma de capsula, contendo a gravação "75" em um dos lados.
Darvyr 150 mg são comprimidos revestidos de cor branca em forma de capsula, contendo a gravação "150" em um dos lados.
Darvyr 600 mg são comprimidos revestidos de cor laranja em forma oval, contendo a gravação "600" em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dosagem

Darvyr deve ser sempre administrado com baixa dose de ritonavir como potencializador farmacocinético e em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. A bula de ritonavir deve ser consultada antes de iniciar a terapia com **Darvyr**/ritonavir.

Como usar
Use **Darvyr** exatamente da maneira que seu médico prescreveu.

Certifique-se de que você tenha sempre a quantidade suficiente de darunavir e ritonavir, para que seu tratamento não seja interrompido, por exemplo, caso você esteja fora da sua casa, precise viajar ou esteja internado em um hospital.

Adultos: O tipo de alimento não altera a exposição ao darunavir. O ritonavir é utilizado como um potencializador da farmacocinética do darunavir.

Após a terapia com **Darvyr** ter sido iniciada, não altere a dose nem descontinue a terapia sem orientação do médico.

Tabela 1: Posologia Adultos

Pacientes sem tratamento prévio com antirretroviral	**Pacientes com experiência de tratamento com antirretroviral**	
	Sem mutação associada com resistência ao darunavir (DRV-RAMs)*	**Com pelo menos uma mutação associada com resistência ao darunavir (DRV-RAMs)***
800 mg de **Darunavir** uma vez ao dia tomado com 100 mg de ritonavir e com refeição.	800 mg de **Darunavir** uma vez ao dia tomado com 100 mg de ritonavir e com refeição.	600 mg de **Darunavir** duas vezes ao dia tomado com 100 mg de ritonavir e com refeição.

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

Para pacientes com experiência prévia de tratamento com antirretrovirais, o teste de genótipo de HIV é recomendado. Mas quando o teste não for possível, o regime de dose com Darunavir 600 mg duas vezes ao dia tomado com 100 mg de ritonavir é o recomendado.

Após a terapia com **Darvyr** ter sido iniciada, não altere a dose nem descontinue a terapia sem orientação do médico.

Pacientes Pediátricos (3 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 15 kg):

A dose recomendada de **Darvyr**/ritonavir para pacientes pediátricos (3 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 15 kg) está embasada no peso corpóreo (veja as tabelas abaixo) e não pode exceder a dose recomendada para adultos (600/100 mg duas vezes ao dia). O tipo de alimento não interfere na exposição ao darunavir.

Tabela 2: Dose recomendada de darunavir comprimidos e ritonavir para pacientes pediátricos previamente expostos a tratamento antirretroviral com pelo menos uma mutação associada à resistência a darunavir* e pesando pelo menos 15 kg (3 < 18 anos de idade)	
Peso Corpóreo (kg)	**Dosagem**
≥ 15 kg < 30 kg	375 mg de **Darvyr** com 50 mg de ritonavir duas vezes ao dia com alimentos
> 30 kg - < 40 kg	450 mg de **Darvyr** com 60 mg de ritonavir duas vezes ao dia com alimentos
≥ 40 kg	600 mg de **Darvyr** com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia com alimentos

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

Tabela 3: Dose recomendada de darunavir comprimidos e ritonavir para pacientes pediátricos sem tratamento antirretroviral anterior ou previamente expostos a tratamento antirretroviral sem mutações associadas à resistência a darunavir* e pesando pelo menos 15 kg (3 a < 18 anos de idade)	
Peso Corpóreo (kg)	**Dosagem**
> 15 kg a < 30 kg	600 mg de **Darvyr** com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia com alimentos
> 30 kg a < 40 kg	675 mg de **Darvyr** com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia com alimentos
≥ 40 kg	800 mg de **Darvyr** com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia com alimentos

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

Não foram realizados estudos em crianças com menos de 3 anos de idade.

Para pacientes pediátricos com experiência prévia de tratamento com antirretrovirais, o teste de genótipo de HIV é recomendado. Mas quando o teste de genótipo de HIV não for possível, o regime de dose uma vez ao dia é recomendado em pacientes pediátricos sem experiência prévia a inibidores de protease do HIV e o regime de dose duas vezes ao dia é recomendado em pacientes com experiência prévia a inibidores de protease do HIV

Darvyr/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos.

Antes de utilizar **Darvyr**, os pacientes pediátricos com peso igual ou maior a 15 kg devem ser avaliados quanto à capacidade de engolir comprimidos.

Idosos (65 anos de idade ou mais):

Como as informações sobre o uso de **Darvyr** em pacientes com idade acima de 65 anos é limitada, deve-se ter cautela ao utilizar **Darvyr** nesta faixa etária.

Insuficiência hepática:
Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada. Não há dados relacionados ao uso de darunavir/ritonavir quando coadministrado a pacientes com insuficiência hepática grave. O darunavir/ritonavir não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C).

Insuficiência renal:

Não é necessário ajustar a dose de **Darvyr**/ritonavir em pacientes com insuficiência renal.

Gravidez e Pós-Parto

Nenhum ajuste de dose é requerido para darunavir/ritonavir durante a gravidez e no pós-parto. É necessária cautela em pacientes com medicação concomitante que pode diminuir ainda mais a exposição ao darunavir.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se usando o regime de dose de uma vez ao dia: Caso você se lembre **no período de até 12 horas,** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e alimentos.

Caso você se lembre **após 12 horas**, não tome a dose que você esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual.

Se usando o regime de dose de duas vezes ao dia: Caso você se lembre **no período de até 6 horas,** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e alimentos.

Caso você se lembre **após 6 horas**, não tome a dose que você esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual.

Não tome uma dose dobrada para compensar a dose que você se esqueceu de tomar.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações Adversas a Darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia identificadas em pacientes adultos virgem de tratamento com antirretroviral

A maioria das reações adversas relatadas durante o tratamento com **darunavir** /ritonavir foi de gravidade leve.

As reações adversas de intensidade moderada a grave (Grau 2-4) mais freqüentes (≥ 5%) foram diarreia, cefaleia e dor abdominal.

As reações adversas de intensidade grave (grau 3 ou 4) mais frequentes (≥1%) foram relacionadas com anormalidades laboratoriais. Todas as outras reações adversas de Grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes. 2,3% dos pacientes do grupo **Darunavir**/ritonavir descontinuaram o tratamento devido a reações adversas.

As reações adversas a **Prezista**/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia de intensidade no mínimo moderada (grau 2-4) em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 sem tratamento antiretroviral anterior são apresentadas a seguir:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Transtornos do sistema nervoso:** cefaleia (dor de cabeça).
- **Transtornos gastrintestinais:** dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos.
- **Transtornos da pele e do tecido subcutâneo:** prurido (coceira), erupção cutânea, urticária^{+}.
- **Transtornos metabólicos e nutricionais:** anorexia (perda de apetite).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam esse medicamento):

- **Transtornos gastrintestinais:** pancreatite aguda (inflamação do pâncreas), dispepsia (indigestão estomacal), flatulência.
- **Transtornos da pele e do tecido subcutâneo:** angioedema*, síndrome de Stevens-Johnson.
- **Transtornos músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo:** mialgia (dor muscular), osteonecrose^{+} (morte das células dos ossos).
- **Transtornos metabólicos e nutricionais:** diabetes mellitus (aumento do açúcar no sangue).
- **Condições gerais e do local da administração:** astenia (fraqueza muscular), fadiga.
- **Transtornos do sistema imunológico:** hipersensibilidade (alergia)$^{+}$, síndrome de reconstituição imunológica.
- **Transtornos hepatobiliares:** hepatite aguda.
- **Transtornos psiquiátricos:** sonhos anormais.

*Excluindo anormalidades laboratoriais relatadas como reações adversas

+Reações adversas a medicamento identificadas na experiência pós comercialização

Foram relatadas as seguintes anormalidades laboratoriais de grau 2-4: ALT, AST, Fosfatase alcanina, triglicerídeos, colesterol total, LDL-colesterol, níveis de glicose elevados, lípase pancreática, amilase pancreática.

Reações Adversas a Darunavir/ritonavir identificadas no tratamento com Darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia (Estudos Power 1, 2 e 3).

A maioria das reações adversas relatadas durante o tratamento com darunavir/ritonavir foram de gravidade leve.

As reações adversas moderadas a graves (grau 2– 4) mais frequentes (≥ 5%) foram diarreia, cefaleia, dor abdominal, náusea e vômitos.

As reações adversas de grau 3 ou 4 mais frequentes foram aumento das enzimas hepáticas e pancreáticas, hipertrigliceridemia, diarreia, hipercolesterolemia, cefaleia, dor abdominal e vômitos. Todas as outras reações adversas de grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes.

Devido a reações adversas, 2,1% dos pacientes descontinuaram o tratamento.

As reações adversas a darunavir/ritonavir 600/100mg duas vezes ao dia, de intensidade no mínimo moderada, em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 previamente tratados com antirretroviral nos estudos clínicos são mencionadas a seguir:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios gastrintestinais: diarreia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios do Sistema Nervoso: cefaleia.

Distúrbios gastrintestinais: distensão abdominal, dor abdominal, dispepsia, flatulência, náusea, vômitos.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: prurido e erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: mialgia.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia e diabetes mellitus.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: astenia e fadiga.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam esse medicamento):

Distúrbios gastrintestinais: pancreatite aguda.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: urticária**.**

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: osteonecrose.

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade, síndrome inflamatória da reconstituição imune (reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais).

Distúrbios hepatobiliares: hepatite aguda (inflamação do fígado).

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: ginecomastia (aumento das glândulas mamárias em homens).

Distúrbios psiquiátricos: sonhos anormais.

Reações Adversas a Darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia identificados em pacientes adultos com experiência prévia de tratamento

Foi realizado outro estudo de fase III (Titan) comparando darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia com lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia em pacientes adultos infectados HIV 1 que já receberam tratamento com antirretroviral. A maioria das reações adversas relatadas durante o tratamento com darunavir/ritonavir foram leves em gravidade.

As reações adversas de intensidade moderada a grave (grau 2-4) mais frequentes (≥ 5%) foram diarreia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, náuseas, dor abdominal, vômitos, lipodistrofia, aumento das enzimas hepáticas e erupção cutânea.

As reações adversas graves (grau 3 ou 4) mais frequentes (≥ 1%) foram lipodistrofia ou relacionadas a anomalias laboratoriais. Todas as outras reações adversas de grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes. Descontinuaram o tratamento devido às reações adversas 4,7% dos pacientes.

As reações adversas a **Prezista**/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia de intensidade no mínimo moderada (grau 2-4) em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 com experiência anterior de tratamento com antirretroviral no estudo TITAN estão mencionadas seguir:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Transtornos gastrintestinais:** diarreia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Transtornos do sistema nervoso:** cefaleia.
- **Transtornos gastrintestinais:** distensão abdominal, dor abdominal, dispepsia, náusea, vômitos.
- **Transtornos da pele e do tecido subcutâneo:** prurido, erupção cutânea.
- **Transtornos músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo:** mialgia.
- **Transtornos metabólicos e nutricionais:** anorexia, diabetes mellitus.
- **Condições gerais e do local da administração:** astenia, fadiga.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam esse medicamento):

- **Transtornos gastrintestinais:** pancreatite aguda, flatulência.
- **Transtornos da pele e do tecido subcutâneo:** urticária^{+}.
- **Transtornos do sistema imunológico:** síndrome de reconstituição imunológica.
- **Transtornos hepatobiliares:** hepatite aguda.
- **Transtornos psiquiátricos:** sonhos anormais.

*Excluindo anormalidades laboratoriais relatadas como reações adversas

$^{+}$Reações adversas a medicamento identificadas na experiência pós comercialização

Em ambos os estudos também foram relatadas as seguintes anormalidades laboratoriais de grau 2-4: ALT, AST, ALP, triglicerídeos, colesterol total, LDL-colesterol, níveis de glicose elevados, lípase pancreática, amilase pancreática.

Reações adversas a Darunavir/ritonavir identificadas em pacientes pediátricos

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em pacientes pediátricos foram comparáveis àqueles observados em adultos.

Efeitos da terapia antirretroviral combinada

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada, também, com anormalidades metabólicas, tais como, aumento de triglicérides, aumento de colesterol, resistência à insulina, aumento do açúcar no sangue e hiperlactatemia (aumento do lactato no sangue).

Aumento da creatinofosfoquinase, dor muscular, miosite e, raramente, rabdomiólise tem sido reportados com o uso de inibidores de protease, particularmente em combinação com ITRNs.

Em pacientes infectados pelo HIV com deficiência imunológica grave no momento do início da terapia antirretroviral combinada, pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas residuais ou assintomáticas (síndrome inflamatória da reconstituição imune). Distúrbios autoimunes, tais como doença de Graves, também foram relatados no contexto da síndrome inflamatória da reconstituição imune.

Houve relatos de aumento de sangramento espontâneo em pacientes hemofílicos que receberam inibidores de protease.

Reações adversas ocorridas durante a experiência pós-comercialização
As seguintes reações adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam esse medicamento):

- **Transtornos da pele e do tecido subcutâneo:** Necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda e erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos que é uma lesão de pele muito rara.
- **Transtornos renais e urinários**: nefropatia cristalina (cristais no rim causando doença renal)

Populações especiais
Pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C:

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B ou C recebendo **Darunavir**/ritonavir não apresentaram maior incidência de eventos adversos e alterações laboratoriais em relação aos pacientes recebendo **Darunavir**/ritonavir sem infecção concomitante pelo vírus da hepatite, exceto pelo aumento das enzimas hepáticas. A exposição farmacocinética em pacientes coinfectados foi equivalente àquela de pacientes sem infecção concomitante.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você ingeriu acidentalmente uma dose excessiva de darunavir/ritonavir, procure o médico.

A experiência com a ingestão de uma dose excessiva de darunavir/ritonavir é limitada em seres humanos. Doses únicas de até 3200 mg da solução oral de darunavir isolado e até 1600 mg sob a forma de comprimidos

em combinação com ritonavir foram administrados a voluntários sadios sem efeitos sintomáticos adversos.

Não há antídoto específico para a superdose de darunavir. O tratamento consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Uma vez que o darunavir tem alta ligação a proteínas, não é provável que a diálise apresente benefício na remoção do princípio ativo.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III-DIZERES LEGAIS

MS N. º 1. 0298. 0571

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

Fabricado e Registrado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:
PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A
Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grécia

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
V ENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/12/2022.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): **0800 701 19 18**

RM_0571_02

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/10/2022	4876649/22-7	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Inclusão Inicial	VP/VPS	75 mg de darunavir em frasco com 480 comprimidos revestidos. 150 mg de darunavir em frasco com 240 comprimidos revestidos. 600 mg de darunavir em frasco com 60 comprimidos revestidos.
03/03/2023	0214944/23-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Versão paciente: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Versão profissional de saúde: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	75 mg de darunavir em frasco com 480 comprimidos revestidos. 150 mg de darunavir em frasco com 240 comprimidos revestidos. 600 mg de darunavir em frasco com 60 comprimidos revestidos.
06/11/2024	------	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Dizeres Legais	VP/VPS	75 mg de darunavir em frasco com 480 comprimidos revestidos. 150 mg de darunavir em frasco com 240 comprimidos revestidos. 600 mg de darunavir em frasco com 60 comprimidos revestidos.