

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

PREZISTA

Comprimidos recubiertos 300 mg

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene: Darunavir 300 mg como etanolato. Excipientes: Celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, polivinil alcohol, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.

CLASIFICACION TERAPEUTICA

Antirretroviral de uso sistémico.

INDICACIONES

PREZISTA, en combinación con 100 mg de ritonavir (PREZISTA/rtv) y con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes adultos con experiencia en el tratamiento antirretroviral, tales como aquellos con cepas VIH-1 resistentes a más de un inhibidor de la proteasa.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la descomposición de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en células infectadas con el virus, evitando, de este modo, la formación de partículas infecciosas maduras del virus.

Darunavir se une fuertemente a la proteasa del VIH-1 con un K_D de $4,5 \times 10^{-12}M$. Darunavir muestra capacidad de recuperación a los efectos de las mutaciones asociadas a la resistencia de los inhibidores de la proteasa.

Darunavir no es un inhibidor de ninguna de las 13 proteasas celulares evaluadas de los seres humanos.

Actividad antiviral *in vitro*

Darunavir exhibe actividad contra las cepas de laboratorio y aislamientos clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T agudamente infectadas, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de EC_{50} que oscilan entre 1,2 a 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demostró actividad antiviral *in vitro* contra un amplio panel de aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O de VIH-1, con valores de EC_{50} que oscilan entre < 0,1 y 4,3 nM. Estos valores de EC_{50} se encuentran bien por debajo del 50% del rango de concentración de toxicidad celular de $87\mu M$ a $> 100 \mu M$.

El valor de EC₅₀ de darunavir aumenta mediante un factor promedio de 5,4 en presencia de suero humano. Darunavir demostró actividad antiviral sinérgica cuando se estudió en combinación con los inhibidores de la proteasa ritonavir, nelfinavir o amprenavir y actividad antiviral aditiva cuando se estudió en combinación con los inhibidores de la proteasa indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir o tipranavir, los N(t)RTIs zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir, amtricitabina o tenofovir, los NNRTIs nevirapina, delavirdina o efavirenz y el inhibidor de fusión enfuvirtida. No se observó antagonismo entre darunavir y ninguno de estos antirretrovirales.

Resistencia *in vitro*

La selección *in vitro* del virus resistente a PREZISTA a partir de VIH-1 de tipo salvaje fue prolongada (hasta 2 años). Los virus seleccionados no pudieron desarrollarse en presencia de las concentraciones de darunavir sobre 220 nM. Los virus seleccionados en estas condiciones y que demostraron susceptibilidad reducida ante darunavir (rango: 6 a 21 veces) albergaron entre 3 y 6 sustituciones de aminoácidos en el gen de la proteasa. La identificación de determinantes de la reducción de la susceptibilidad a darunavir en estos virus se encuentra en investigación.

La selección *in vitro* de VIH-1 resistente a PREZISTA (rango: cambio entre 53 y 641 veces en los valores EC₅₀) a partir de 9 cepas de VIH-1 que albergan mutaciones asociadas a la resistencia a PIs provocó la emergencia general de 22 mutaciones en la proteasa, de las cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V y I84V estuvieron presentes en más del 50% de los 9 aislamientos resistentes a PREZISTA. Se requirió un mínimo de 8 de estas mutaciones seleccionadas *in vitro* de darunavir -a partir de las cuales por lo menos 2 ya estaban presentes en la proteasa antes de la selección- en la proteasa del VIH-1 para arrojar un virus resistente a PREZISTA (cambio [FC]>10 veces).

En 1113 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir y en 886 aislamientos basales a partir de los pacientes reclutados en los ensayos POWER 1 y POWER 2 y en el análisis POWER 3, sólo los sub-grupos con mutaciones asociadas a la resistencia >10 PI demostraron un FC promedio para PREZISTA > 10.

Resistencia cruzada *in vitro*

Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. PREZISTA posee < 10 veces menos de susceptibilidad contra el 90% de los 3309 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir, lo que demuestra que los virus resistentes a la mayoría de los PIs permanecen susceptibles a PREZISTA.

Siete de los 9 virus resistentes a PREZISTA seleccionados a partir de los virus resistentes a PIs tuvieron información fenotípica para tipranavir. Seis de estos demostraron un cambio de veces en el valor EC₅₀ <3 para tipranavir, lo que indica una resistencia cruzada limitada entre estos dos inhibidores de la proteasa.

La resistencia cruzada entre PREZISTA y los inhibidores nucleósidos/ nucleótidos de la transcriptasa reversa, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o el

inhibidor de fusión es poco probable ya que los blancos virales para estos inhibidores son diferentes.

Experiencia clínica

La evidencia de eficacia de PREZISTA/rtv se basa en los análisis de datos de 24 semanas a partir de dos ensayos controlados, randomizados en curso, llevados a cabo en pacientes adultos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral (POWER 1 y POWER 2). Estos resultados de eficacia fueron confirmados por el análisis conjunto de 24 semanas de duración de los ensayos abiertos TMC114-C215 y TMC114-C208 (análisis POWER 3).

POWER 1 y POWER 2 son ensayos Fase 2b controlados, randomizados, que consistieron en dos partes: una parte inicial parcialmente ciega, para determinar la dosis y una segunda parte a largo plazo en la cual todos los pacientes randomizados para recibir PREZISTA/rtv recibieron la dosis recomendada de 600/100 mg dos veces al día.

Los pacientes infectados con VIH-1 que fueron elegibles para estos ensayos tuvieron ARN del VIH-1 plasmático > 1000 copias/ml, habían sido tratados anteriormente con PI(s), NNRTI(s), y NRTI(s) tuvieron al menos una mutación primaria de PI en el screening y estaban siendo tratados con un régimen estable que contiene PI en el screening durante al menos 8 semanas. La randomización se estratificó por la cantidad de mutaciones de PI, carga viral en el screening y el uso de enfuvirtida.

Este análisis incluyó a 318 pacientes en el POWER 1 y a 319 pacientes en el POWER 2 que habían completado 24 semanas de tratamiento o habían discontinuado antes.

Las características demográficas y basales fueron equilibradas entre el grupo de PREZISTA/rtv y el grupo comparador. En ambos estudios combinados, los 131 pacientes tratados con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día tenían una edad promedio de 43,0 años (rango 27-73), el 89% eran hombres, el 81% de raza blanca, el 10% de raza negra y el 7% hispanicos. El ARN del VIH-1 plasmático basal promedio fue 4,52 log₁₀ copias/ml (rango 2,99 – 6,44 log₁₀ copias/ml) y el recuento basal promedio de células CD4+ fue 153 x 10⁶ células/l (rango 3 – 776 x 10⁶ células/l). El FC promedio de darunavir fue 4,3. En el grupo tratado con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día los pacientes tuvieron una exposición previa a una media de PIs, 5 NRTIs y 1 NNRTI contra 4 PIs, 6 NRTIs y 1 NNRTI en el grupo comparador. El diecinueve por ciento de los pacientes en el grupo tratado con PREZISTA/rtv tuvo un uso previo de un inhibidor de fusión vs. el 16% en el grupo comparador.

A las 24 semanas se evaluó la respuesta virológica, definida como una disminución en la carga viral del ARN de VIH-1 plasmático de al menos 1,0 log₁₀ vs. la admisión, en pacientes que recibieron PREZISTA/rtv más un régimen optimizado de fondo (OBR) vs. un grupo de control que recibió un régimen de PI(s) seleccionado por el investigador más un OBR. El OBR consistió en al menos 2 NRTIs con o sin enfuvirtida (ENF). Sobre la base de una prueba de resistencia y la historia médica previa, los PIs seleccionados en el grupo de control incluyeron: lopinavir/ritonavir en el 36%, (fos)amprenavir en el 34%, saquinavir en el 35% y atazanavir en el 17%. El veinte tres por ciento de los pacientes de control utilizaron PIs doblemente reforzados. Aproximadamente el 47% de los pacientes utilizó enfuvirtida y el 35% del uso fue en pacientes sin experiencia con ENF.

PREZISTA®
Comprimidos recubiertos 300 mg

JANSSEN

POWER 3: se obtuvieron datos adicionales sobre la eficacia de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día en pacientes con experiencia en el tratamiento que participaron en ensayos no randomizados TMC114-C215 y TMC114-C208. Los 246 pacientes de estos ensayos incluidos en el análisis de eficacia POWER 3 de 24 semanas de duración iniciaron la terapia con PREZISTA/rtv con la dosis recomendada de 600/100 mg dos veces al día. El OBR consistió en al menos dos NRTIs con o sin enfuvirtida. Los criterios de ingreso fueron los mismos y las características basales fueron comparables con las de POWER 1 y POWER 2. ARN del VIH-1 plasmático basal promedio fue 4,6 log₁₀ copias/ml (rango 1,69 – 6,43 log₁₀ copias/ml) y el recuento promedio de células CD4+ fue 115 x 10⁶ células/l (rango 0 – 831 x 10⁶ células/l). El FC promedio de darunavir fue de 3,2. Los pacientes tuvieron una exposición previa a 5 PIs, 6 NRTIs y 1 NNRTI, el 30% tuvo uso previo de enfuvirtida. Las características basales se basan sobre el total de 327 pacientes incluidos en TMC114-C215 y TMC114-C208, mientras que los datos de eficacia se basan en los datos preliminares disponibles de 246 pacientes que habían alcanzado las 24 semanas de tratamiento o discontinuado antes que el cierre de 24 semanas del análisis POWER 3.

La tabla a continuación muestra los datos de eficacia del análisis de 24 semanas de duración sobre la dosis recomendada de PREZISTA/rtv de 600/100 mg dos veces al día, de los ensayos agrupados POWER 1 y POWER 2 como así también del análisis POWER 3 de 24 semanas de duración.

	Datos conjuntos de POWER 1 y POWER 2			POWER 3
Resultados	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día N = 131	Control N = 124	Diferencia del tratamiento	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día N = 246
Cambio log del ARN del VIH-1 desde la admisión (log ₁₀ copias/ml) ¹⁾	-1,89	-0,48	LSM ²⁾ -1,41	-1,65
Recuento de células CD4+ (x 10 ⁶ /l)	92	17	LSM ²⁾ 75	80
ARN de VIH >= log ₁₀ por debajo de la admisión ⁴⁾	92 (70%)	26 (21%)	Razón de posibilidades ⁵⁾ 13,2	160 (65%)
ARN de VIH < 400 copias/ml ⁴⁾	82 (63%)	23 (19%)	Razón de posibilidades ⁵⁾ 12,3	141 (57%)
ARN de VIH < 50 copias/ml ⁴⁾	59 (45%)	15 (12%)	Razón de posibilidades ⁵⁾ 10,8	98 (40%)

1) No completado es imputación de falla: los pacientes que discontinuaron prematuramente se imputan con un cambio igual a 0.

- 2) Las diferencias de tratamiento se basan en las medias de Cuadrados Mínimos de un modelo ANOVA incluyendo los factores de estratificación. Valores $P < 0,001$.
- 3) Imputación de la Última Observación Llevada a Cabo
- 4) Imputaciones de acuerdo con el algoritmo TLOVR
- 5) Las razón de posibilidades se derivan de los modelos de regresión logísticos incluyendo los factores de estratificación. Los índices de respuesta y los cambios en los grupos de tratamiento son datos observados. Valores $P < 0,001$.

En el análisis conjunto POWER 1 y POWER 2, la proporción de pacientes en el grupo tratado con PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) proporcionó disminuciones superiores en la carga viral \log_{10} desde la admisión, en comparación con el grupo comparador. A las 24 semanas, la proporción de pacientes en el grupo tratado con PREZISTA/rtv fue del 70% de los pacientes con una disminución de al menos 1,0 \log_{10} en la carga viral, en comparación con el 21% en el grupo comparador. La proporción de pacientes con ARN de VIH < 50 copias/ml fue del 45% en el grupo tratado con PREZISTA/rtv en comparación con el 12% para el grupo comparador.

El análisis de eficacia POWER 3 de 24 semanas de duración confirmó la reducción de la carga viral y el aumento de CD4+ observados en los ensayos POWER 1 y POWER 2. De los 246 pacientes incluidos en el análisis de 24 semanas de duración, el 65% tuvo una respuesta virológica definida como una disminución de al menos 1,0 \log_{10} en la carga viral plasmática va. la admisión y el 40% de los pacientes tuvo menos de 50 copias/ml de ARN de VIH.

Adicionalmente, los datos de soporte sobre la eficacia a largo plazo de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día en pacientes con experiencia en el tratamiento hasta 48 semanas se encuentran disponibles del análisis conjunto POWER 1 y POWER 2. Para los pacientes que hayan alcanzado la semana 48 o discontinuado antes, el análisis de 48 semanas sugiere que las respuestas se mantuvieron; el mismo porcentaje de pacientes fue indetectable (> 50 copias/ml de ARN de VIH) en la semana 24 y semana 48 (45% y 45%, respectivamente).

Actividad antiviral de PREZISTA/rtv en pacientes con experiencia en el tratamiento

En los ensayos Fase 2 POWER 1 y 2 y en el análisis POWER 3, 458 pacientes altamente experimentados en el tratamiento recibieron PREZISTA/rtv en su régimen inicial en la dosis seleccionada de 600/100 mg dos veces al día.

Selección in vivo de resistencia viral durante la terapia con PREZISTA/rtv

En los ensayos Fase 2 POWER 1 y POWER 2 y en el análisis POWER 3, múltiples aislamientos de VIH-1 resistentes al inhibidor de la proteasa de pacientes altamente experimentados en el tratamiento que recibieron PREZISTA/rtv y experimentaron falla virológica, por rebote (información disponible para 50 pacientes) o por no haber logrado nunca la supresión (información disponible para 70 pacientes), desarrollaron sustituciones de aminoácidos que se asociaron con una disminución en la susceptibilidad de darunavir. Las sustituciones de aminoácidos que se desarrollaron con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día en más del 20% de aislamientos de falla virológica con PREZISTA fueron V321 e I54L. Otras sustituciones que se desarrollaron en el 10 al 20% de aislamientos de falla virológica con PREZISTA fueron L33F, I47V y L89V.

Resistencia cruzada in vivo con otros inhibidores de la proteasa.

Actualmente, se dispone de poca información sobre la resistencia cruzada de virus seleccionados durante la terapia con PREZISTA/rtv 600/100 mg. En virus aislamientos de pacientes que experimentaron una falla virológica por rebote del grupo tratado con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día, se halló un aumento promedio de FC de PREZISTA de 8,14 en el punto final en comparación con la admisión. En el mismo grupo de pacientes, no se halló para tipranavir un aumento de FC (aumento promedio de 0,82) en el punto final en comparación con la admisión, lo que sugiere una resistencia cruzada limitada entre estos 2 PIs. Los pacientes con resistencia a tipranavir (FC > 3) en la admisión demostraron un cambio medio en la carga viral en la semana 24 de -1,38 log₁₀. El aumento de FC no se pudo estudiar para otros PIs, debido a que los aislamientos basales ya eran resistentes a estos PIs. Los pacientes sin PI susceptible, comercialmente disponible en la admisión (por lo tanto se excluye tipranavir) demostraron un cambio medio en la carga viral en la semana 24 de -1,57 log₁₀.

Fenotipo o genotipo basal y resultado virológico

Se realizaron los análisis para evaluar el impacto de las mutaciones específicas asociadas con resistencia a inhibidores de proteasa en la admisión en la respuesta virológica. La presencia en la admisión de las mutaciones V32I, I47V o I54L o M estuvo asociada con una disminución de la respuesta virológica a darunavir y una disminución de la susceptibilidad a darunavir en los estudios POWER 1 y POWER 2.

Además, se observó una disminución de la respuesta virológica en pacientes con ≥ 7 mutaciones asociadas con resistencia a PI (cualquier cambio en las posiciones 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 73, 82, 84, 88 o 90) en la admisión. Sin embargo, el índice de respuesta en todos los subgrupos (por tipo y número de mutaciones en la admisión) fue por lo general más alto en los grupos tratados con darunavir/ rtv en comparación con el índice de respuesta en el grupo de control. En un análisis de respaldo de los estudios POWER 1 y POWER 2 y el análisis POWER 3, la presencia en la admisión de tres o más mutaciones V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, G73S, L76V, I84V o L89V se asoció con una disminución de la respuesta virológica a PREZISTA/ rtv.

**Respuesta a PREZISTA/ rtv 600/ 100 mg dos veces al día por genotipo basal*:
 Análisis según se trató de los estudios POWER 1, POWER 2 y POWER 3**

Número de mutaciones en la admisión *	Cambio en la carga viral log ₁₀ en la semana 24	Proporción de sujetos con >1 disminución log ₁₀ en la semana 24	Proporción de sujetos con < 50 copias/ ml en la semana 24
0 – 2	-2,1	78 % 213/ 274	50 % 138/ 274
3	-1,12	45% 26/ 58	22 % 13/ 58
≥ 4	-0,46	27 % 11/ 41	10 % 4/ 41

PREZISTA®
Comprimidos recubiertos 300 mg

JANSSEN

Número de mutaciones de la lista de mutaciones asociadas con una disminución de la respuesta a PREZISTA/ rtv (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, G73S, L76V, I84V o L89V).

Las conclusiones con respecto a la relevancia de las mutaciones particulares o patrones de mutación están sujetas a datos adicionales pendientes de cambio.

El fenotipo de darunavir basal (cambio en la susceptibilidad con relación a la referencia) se mostró como un factor predictivo del resultado virológico.

Los índices de respuesta evaluados por el fenotipo darunavir basal se muestran en la tabla que aparece a continuación. Estos grupos de fenotipo basal se basan en las poblaciones seleccionadas de pacientes en los estudios POWER 1 y POWER 2 y el análisis POWER 3 y no sirven para representar los puntos de ruptura definitivos de susceptibilidad clínica. Los datos se proporcionan para proporcionar información a los médicos clínicos sobre la posibilidad del éxito virológico en base a la susceptibilidad previa al tratamiento a darunavir en pacientes con experiencia con PI.

Respuesta a PREZISTA/ rtv 600/ 100 mg dos veces al día por fenotipo de darunavir basal; Análisis según se trató de los estudios POWER 1, POWER 2 y POWER 3

Fenotipo de darunavir basal N = 349	Proporción de sujetos con >1 disminución log₁₀ en la semana 24	Proporción de sujetos con < 50 copias/ ml en la semana 24
< 10	82% 201 /244	53 % 129/ 244
10 – 40	44 % 27/ 62	26 % 16/ 63
> 40	40 % 17/ 43	14 % 6/ 43

Al decidir un nuevo régimen para pacientes que no habían tenido éxito con un régimen antirretroviral, se debe prestar especial atención a los antecedentes de tratamiento y a los resultados de prueba de resistencia, cuando estuvieran disponibles.

Propiedades Farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de PREZISTA, co-administrado con ritonavir, han sido evaluadas en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados con VIH-1. La exposición a darunavir fue más alta en los pacientes infectados con VIH-1 que en los sujetos sanos. El aumento de la exposición a darunavir en pacientes infectados con VIH-1 en comparación con los sujetos sanos puede explicarse a través de las concentraciones más altas de la alfa-1 glicoproteína ácida (AAG) en pacientes infectados con VIH-1, causando que darunavir se una en una mayor proporción a la AAg plasmática y, por lo tanto, concentraciones plasmáticas más altas.

Darunavir es metabolizado principalmente por CYP3A4. Ritonavir inhibe el CYP3A4, aumentando así considerablemente las concentraciones plasmáticas de darunavir.

Absorción

Darunavir se absorbió rápidamente luego de la administración oral. La concentración plasmática máxima de darunavir en presencia de una dosis baja de ritonavir se logra por lo general dentro de las 2,5 a 4,0 horas.

La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de PREZISTA solo fue aproximadamente del 37% y aumentó a aproximadamente un 82% en presencia de 100 mg de ritonavir dos veces al día. El efecto potenciador farmacocinético general mediante ritonavir fue un aumento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica de darunavir cuando se administró por vía oral una única dosis de 600 mg de PREZISTA en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día (ver *precauciones*).

Al administrarse sin los alimentos, la biodisponibilidad relativa de PREZISTA en presencia de una dosis baja de ritonavir es un 30% menor en comparación con la administración con alimentos. Por lo tanto, los comprimidos de PREZISTA deben administrarse con ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no afecta la exposición a darunavir.

Distribución

Darunavir se une aproximadamente un 95% a las proteínas plasmáticas. Darunavir se une principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida.

Metabolismo

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLMs) indican que darunavir experimenta principalmente el metabolismo oxidativo. Darunavir es extensamente metabolizado por el sistema hepático del CYP y casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo con ¹⁴C-darunavir en voluntarios sanos demostró que una mayor parte de radioactividad en plasma luego de una dosis única de 400/100 mg de PREZISTA/rtv se debió a la droga madre. Se identificó por lo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir en seres humanos; todos mostraron actividad que fue al menos 10 veces menor que la actividad de darunavir contra el VIH tipo salvaje.

Eliminación

Luego de una dosis de 400/100 mg de ¹⁴C-darunavir/rtv, aproximadamente el 79,5% y el 13,9% de la dosis administrada de ¹⁴C-darunavir se pudo recuperar en las heces y orina, respectivamente. Darunavir no metabolizado constituyó aproximadamente el 41,2% y el 7,7% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente. La vida media de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas al combinarse con ritonavir. El *clearance* intravenoso de darunavir solo (150 mg) y en presencia de una baja dosis de ritonavir fue de 32,8 l/hora y 5,9 l/hora, respectivamente.

Poblaciones especiales

Niños

La farmacocinética de PREZISTA en combinación con ritonavir en sujetos pediátricos se encuentra en investigación. Al momento se dispone de información insuficiente para recomendar una dosis.

Sujetos de edad avanzada

El análisis farmacocinético de la población en pacientes infectados con VIH mostró que la farmacocinética de PREZISTA no fue considerablemente diferente en el rango etario (18 a 75 años) evaluado en pacientes infectados con VIH (n=12, edad \geq 65) (ver *precauciones*).

Sexo

El análisis farmacocinético de la población mostró una exposición ligeramente más alta (16,8%) de darunavir en mujeres infectadas con VIH en comparación con los hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

Deterioro renal

Los resultados de un estudio de equilibrio de masa con ¹⁴C-darunavir/rtv mostró que, aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada de darunavir se excreta en la orina como droga sin metabolizar.

A pesar de que PREZISTA no ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal, el análisis farmacocinético de la población mostró que la farmacocinética de PREZISTA no estuvo significativamente afectada en pacientes con VIH con deterioro renal moderado (CrCl entre 30-60 ml/min, n=20) (ver *posología y modo de administración y precauciones*).

Deterioro hepático

Darunavir es principalmente metabolizado y eliminado por el hígado (ver *posología y modo de administración y precauciones*).

Datos preclínicos de seguridad

Se han llevado a cabo estudios toxicológicos en animales con darunavir solo, en ratones, ratas y perros y en combinación con ritonavir, en ratas y perros.

En estudios toxicológicos crónicos en ratas y perros hubo solamente efectos limitados del tratamiento con darunavir. En la rata los órganos blanco claves identificados fueron el sistema hematopoyético, el sistema de coagulación sanguínea, el hígado y la glándula tiroidea, observados con 100 mg/kg/día y más y en exposiciones por debajo de los niveles clínicos. Se observó una disminución variable pero limitada en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos, junto con aumentos en PTT activado. Se consideró que los cambios observados en la tiroidea y el hígado reflejaron una respuesta de adaptación a la inducción de enzimas en la rata en vez de un efecto adverso. En estudios de toxicidad combinados con ritonavir, no se informaron órganos blanco adicionales de toxicidad en la rata. En el perro, no se identificaron hallazgos de toxicidad importantes u órganos blancos claves con dosis de hasta 120 mg/kg/día ni exposiciones equivalentes a la exposición clínica con la dosis recomendada.

En un estudio realizado en ratas, no hubo efectos en el apareamiento o fertilidad con el tratamiento con PREZISTA hasta 1000 mg/kg/día y niveles de exposición por debajo (AUC -0,5 veces) de los de los seres humanos con la dosis clínicamente recomendada. Hasta los mismos niveles de dosis, no hubo teratogenicidad con darunavir en ratas y conejos cuando se trataron solos ni en ratones cuando se trataron en combinación con ritonavir. Los niveles de exposición fueron más bajos que aquellos con la dosis clínica recomendada en seres humanos. En una evaluación de desarrollo pre- y post-natal en ratas, darunavir con o sin ritonavir, causó una reducción transitoria en el peso corporal de

las crías durante la lactancia. Esto se atribuyó a la exposición a la droga a través de la leche. No estuvieron afectadas las funciones post- destete con darunavir solo o en combinación con ritonavir.

No se han completado los estudios sobre carcinogenicidad a largo plazo de darunavir en roedores. Darunavir, sin embargo, se evaluó como negativo en el ensayo de Ames de mutación reversa *in vitro* y el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos, ambos evaluados en ausencia y en presencia del sistema de activación metabólica. Darunavir no indujo daño cromosómico en el ensayo *in vivo* de micronúcleo en ratones.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

PREZISTA siempre debe administrarse con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales. Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de ritonavir antes de iniciar la terapia con PREZISTA/rtv.

Adultos: la dosificación recomendada de PREZISTA es 600 mg dos veces al día, administrado con 100 mg de ritonavir dos veces al día y con la comida. El tipo de alimentos no afecta la exposición a darunavir.

Ritonavir (100 mg dos veces al día) se utiliza como potenciador farmacocinético de darunavir (ver *interacciones y propiedades farmacocinéticas*).

Un aumento adicional en la dosis de PREZISTA o ritonavir no provoca probablemente ningún aumento clínicamente relevante en la actividad antiviral.

Niños (de menos de 12 años de edad) y adolescentes (entre 12 y 17 años de edad): La seguridad y eficacia de PREZISTA/rtv en estas poblaciones se encuentran en investigación. No existen suficientes datos hasta el momento como para recomendar una dosis (ver *propiedades farmacocinéticas*).

Deterioro hepático: Actualmente no existe información acerca del uso de PREZISTA/rtv al co-administrarlo a pacientes con deterioro hepático; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosificación. PREZISTA/rtv se debe emplear con precaución en pacientes con deterioro hepático (ver *precauciones y propiedades farmacocinéticas*).

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal (ver secciones *precauciones y propiedades farmacocinéticas*).

Modo de administración: administración oral.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a darunavir o a cualquiera de los excipientes.

Tanto darunavir como ritonavir son inhibidores de la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). PREZISTA/rtv no debe ser co-administrado con productos medicinales que sean altamente dependientes de CYP3A4 para el *clearance* y para los que un aumento en las concentraciones plasmáticas se asocie con eventos serios y/o con riesgo de vida (índice terapéutico estrecho). Estos productos medicinales incluyen astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida y los alcaloides ergot (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (ver *interacciones*).

ADVERTENCIAS

Se debe advertir a los pacientes que la actual terapia antirretroviral no cura el VIH y que no está demostrado que prevenga la transmisión del VIH. Se debe continuar empleando las precauciones adecuadas.

PRECAUCIONES

No se dispone de suficiente información hasta el momento como para recomendar una dosis en niños y pacientes sin experiencia con tratamiento antirretroviral.

Pacientes de edad avanzada: debido a que se dispone de información limitada sobre el uso de PREZISTA/rtv en pacientes de 65 años de edad o mayores, se debe tener precaución en la administración de PREZISTA en pacientes de edad avanzada, reflejando una mayor frecuencia de la reducción en la función hepática y de una enfermedad concomitante u otra terapia (ver *propiedades farmacocinéticas*).

La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de PREZISTA sola fue de aproximadamente un 37% y aumentó a aproximadamente un 82% en presencia de 100 mg de ritonavir dos veces al día. El efecto potenciador farmacocinético general por ritonavir fue un aumento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica de darunavir cuando se administró por vía oral una dosis única de 600 mg de PREZISTA en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día. Por consiguiente, PREZISTA sólo debe utilizarse en combinación con 100 mg de ritonavir como un potenciador farmacocinético (ver *propiedades farmacocinéticas*).

El aumento de la dosis de ritonavir no afectó significativamente las concentraciones de darunavir y no se recomienda.

Darunavir contiene un grupo funcional sulfonamida.

PREZISTA debería ser usado con precaución en pacientes con alergia conocida a la sulfonamida.

Durante los ensayos clínicos, han sido reportados rash cutáneos severos, incluidos eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. En algunos casos, también han sido reportados fiebre y elevación de las transaminasas. En ensayos clínicos (n=924), rash (en todos los grados, sin importar la causa) se observó en el 7 % de los pacientes tratados con PREZISTA; la tasa de discontinuación debida al rash fue de 0.3%. El rash fue generalmente de leve a moderado, erupciones cutáneas maculopapulares autolimitadas. El tratamiento con PREZISTA debería discontinuarse en casos de rash severo.

Pacientes con condiciones coexistentes

Enfermedad hepática

Darunavir y ritonavir son principalmente metabolizados y eliminados a través del hígado y se espera un aumento en las concentraciones plasmáticas en pacientes con deterioro hepático. Actualmente no se dispone de información acerca del uso de PREZISTA/rtv cuando se co-administra a pacientes con deterioro hepático, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosificación. PREZISTA se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro hepático (ver *posología y modo de administración y propiedades farmacocinéticas*).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener un aumento de la frecuencia de las anormalidades de la función hepática durante la terapia antirretroviral de combinación y se deben controlar de acuerdo con la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la discontinuación del tratamiento.

Enfermedad renal

Debido a que se encuentra limitado el *clearance* renal de darunavir, no se espera una disminución en el *clearance* corporal total en pacientes con deterioro hepático. Debido a que darunavir y ritonavir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que sean removidos significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver *posología y modo de administración y propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes hemofílicos

Ha habido informes de aumento del sangrado, incluyendo hemartrosis y hematomas espontáneos de la piel en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con PIs. En algunos pacientes se administró un factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, el tratamiento con PIs continuó o se reintrodujo si el tratamiento había sido discontinuado. Se sugirió una relación causal, a pesar de que el mecanismo de acción no se ha elucidado. Por lo tanto, los pacientes hemofílicos deben tomar conciencia de la posibilidad de un aumento del sangrado.

Hiperglicemia

Se ha informado un nuevo comienzo de diabetes mellitus, hiperglicemia o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían terapia antirretroviral, incluyendo PIs. En algunos de estos pacientes, la hiperglicemia fue severa y en algunos casos también estuvo asociada con cetoacidosis. Muchos pacientes padecieron condiciones médicas confusas, algunos de los cuales requirieron terapia con agentes que han estado asociados con el desarrollo de la diabetes mellitus o hiperglicemia.

Redistribución de grasa y trastornos metabólicos

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados con VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos se desconocen actualmente. El conocimiento acerca del mecanismo es incompleto. Se ha arrojado una hipótesis sobre una conexión entre la lipomatosis visceral y PIs y la lipoatrofia y NRTIs. Un mayor riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales, tales como la edad más avanzada, y con factores relacionados con la droga, tales como una mayor duración del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de la redistribución de la grasa. Se debe considerar la medición de la glucosa en sangre y lípidos séricos en ayunas. Los trastornos lipídicos se deben administrar según sea clínicamente adecuado (ver *reacciones adversas*).

Síndrome de reactivación inmune

En pacientes infectados con VIH con inmunodeficiencia severa en el momento de la institución de la terapia antirretroviral combinada (CART), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y pueden producirse condiciones clínicas serias o empeoramiento de los síntomas. Por lo general, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de la iniciación de

CART. Son ejemplos relevantes la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y se debe instituir un tratamiento cuando sea necesario.

Interacciones con medicamentos

Darunavir y ritonavir son inhibidores de la isoforma del CYP3A4. La co-administración de PREZISTA y ritonavir con productos medicinales metabolizados principalmente por CYP3A4 puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichos productos medicinales, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y eventos adversos (ver *contraindicaciones e interacciones*).

PREZISTA/rtv no debe utilizarse en combinación con rifampina, ya que esto puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA (ver *s interacciones*)).

PREZISTA/rtv no debe utilizarse concomitantemente con productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA (ver *interacciones*)).

Los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), simvastatina y lovastatina, son altamente dependientes de CYP3A4 para su metabolismo. El uso concomitante de PREZISTA/rtv con simvastatina o lovastatina no se recomienda debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, como consecuencia del aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina o lovastatina. PREZISTA/rtv aumentó la exposición a pravastatina en aproximadamente un 80%, pero sólo en un subgrupo de sujetos. La importancia clínica de esta interacción se desconoce en la actualidad. Hasta que se disponga de más información en relación a esta interacción y el mecanismo subyacente, no se recomienda co-administrar pravastatina con PREZISTA/rtv.

Si se indica el tratamiento con el inhibidor de la reductasa HMG-CoA, se recomiendan reducciones de las dosis iniciales de atorvastatina (ver *interacciones*)).

Cuando se co-administra metadona con PREZISTA/rtv, se deben controlar a los pacientes con respecto al síndrome de abstinencia de opiáceos, debido a que se sabe que ritonavir induce el metabolismo de la metadona, conduciendo a una disminución de las concentraciones plasmáticas de metadona (ver *interacciones*)).

Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol pueden ser disminuidas por la inducción de su metabolismo mediante ritonavir y se deben utilizar medidas anticonceptivas adicionales o alternativas cuando se co-administran anticonceptivos con base de estrógenos y PREZISTA/rtv (ver *interacciones*)).

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) sildenafil, vardenafil y tadalafil son altamente dependientes de CYP3A4 para su metabolismo. Si se indica el uso concomitante de PREZISTA/rtv con sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomiendan dosis reducidas de inhibidores de la PDE5 (ver *interacciones*)).

Para los productos medicinales que son altamente dependientes del metabolismo mediante el CYP3A4 y que tienen un índice terapéutico estrecho, tales como amiodarona, bepridil, quinidina y lidocaína (sistémica), las concentraciones plasmáticas de dichos

productos medicinales podrían aumentar en combinación con PREZISTA/rtv. Esto puede conducir a una extensión o aumento de sus efectos terapéuticos y eventos adversos (ver *interacciones*)).

Fenobarbital, fenitoína y carbamazepina son inductores de las enzimas del CYP3A4. PREZISTA/rtv no debe utilizarse en combinación con estos medicamentos, ya que su co-administración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA (ver *interacciones*).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tanto darunavir como ritonavir son inhibidores de la isoforma del CYP3A4. La co-administración de PREZISTA y ritonavir y los productos medicinales metabolizados principalmente por el CYP3A4 puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichos productos medicinales, que pueden aumentar o prolongar su efecto terapéutico y eventos adversos.

PREZISTA/rtv no debe ser co-administrado con productos medicinales que sean altamente dependientes del CYP3A4 por el *clearance* y para los que un aumento en las concentraciones plasmáticas se asocia con eventos serios o con riesgo de vida (índice terapéutico estrecho). Estos productos medicinales incluyen astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida y los alcaloides ergot (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (ver *contraindicaciones*). Rifampicina es un potente inductor del metabolismo del CYP450. PREZISTA/rtv no debe ser utilizado en combinación con rifampicina, ya que la co-administración puede producir significativas disminuciones en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA (ver *precauciones*).

PREZISTA/rtv no debe utilizarse concomitantemente con productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA (ver *precauciones*).

Medicamentos antirretrovirales

Inhibidores nucleótidos/ nucleósidos de la transcriptasa reversa (N(t)RTIs)

Didanosina

Se recomienda administrar didanosina con el estómago vacío. Por consiguiente, didanosina se debe administrar 1 hora antes o 2 horas después de PREZISTA/rtv (que se administran con la comida).

Tenofovir

Los resultados de un ensayo de interacción con tenofovir (300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, una vez al día) demostraron que la exposición sistémica de tenofovir aumentó un 22% al co-administrarlo con PREZISTA/rtv (300/100 mg dos veces al día). Este hallazgo no se considera clínicamente relevante. No hubo cambios en la excreción urinaria de tenofovir o darunavir durante la co-administración. Tenofovir no tuvo una influencia significativa sobre la exposición de darunavir. No se requieren ajustes de la

dosis de PREZISTA, ritonavir, o tenofovir disoproxil fumarato cuando se co-administran estas drogas.

Otros NRTIs

En base a las diferentes vías de eliminación de los otros NRTIs (zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, estavudina, lamivudina y abacavir) que son excretados principalmente por vía renal, no se esperan interacciones medicamentosas para estos medicamentos y PREZISTA/rtv.

Inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs)

Efavirenz

Se ha realizado un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (300/100 mg dos veces al día) y efavirenz (600 mg, una vez al día). En presencia de efavirenz, se observó una disminución del 13% para la exposición de darunavir y de un 31% para su C_{min}. La exposición a efavirenz aumentó un 21% cuando se administró en combinación con PREZISTA/rtv y su C_{min} aumentó en un 17%. La significancia clínica ha sido establecida. La combinación de Prezista/rtv y efavirenz debería ser usada con precaución.

Nevirapina

Los resultados de un ensayo de interacción con PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) y nevirapina (200 mg dos veces al día) demostraron que la exposición de darunavir no estuvo afectada al administrarse concomitantemente con nevirapina. La exposición a nevirapina aumentó un 27% (en comparación con los controles históricos) al administrarse en combinación con PREZISTA/rtv. Debido a que esta diferencia no se considera clínicamente relevante, la combinación de PREZISTA/rtv y nevirapina se puede utilizar sin ajustes de la dosis.

Inhibidores de proteasa (PIs)

Ritonavir

El efecto potenciador farmacocinético general mediante ritonavir fue un aumento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica de darunavir cuando se administró por vía oral una dosis única de 600 mg de PREZISTA en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día. Por consiguiente, PREZISTA sólo debe utilizarse en combinación con 100 mg de ritonavir como un potenciador farmacocinético (ver *precauciones y propiedades farmacocinéticas*).

Lopinavir/ ritonavir

Los resultados de un ensayo de interacción con PREZISTA/rtv (300/100 mg dos veces al día) y lopinavir/ ritonavir (400/ 100 mg dos veces al día) demostraron que la exposición a darunavir se redujo un 53% en presencia de lopinavir/ ritonavir (con o sin una dosis adicional de 100 mg de ritonavir). La exposición a lopinavir disminuyó un 19% cuando se co-administró con PREZISTA solo y aumentó un 37% cuando se co-administró con PREZISTA/rtv. No se recomienda combinar lopinavir/ ritonavir con PREZISTA, con o sin una baja dosis adicional de ritonavir.

Saquinavir

En un estudio de interacción entre PREZISTA (400 mg dos veces al día), saquinavir (1000 mg dos veces al día) y ritonavir (100 mg dos veces al día), la exposición de darunavir se redujo un 26% en presencia de saquinavir/ rtv; la exposición de saquinavir no estuvo afectada por la presencia de PREZISTA/rtv. No se recomienda combinar saquinavir y PREZISTA, con o sin una baja dosis de ritonavir.

Atazanavir

Un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) y atazanavir (300 mg una vez al día) demostró que la exposición sistémica a darunavir y atazanavir no estuvo significativamente afectada con la co-administración. Atazanavir puede ser co-administrada con PREZISTA/rtv.

Otros inhibidores de proteasas

La co-administración de PREZISTA/rtv y PIs que no sean lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir e indinavir no ha sido estudiada. Por consiguiente, no se recomienda dicha co-administración.

Otros medicamentos

Antiarrítmicos (bepridil, amiodarona, quinidina y lidocaína sistémica)

La exposición a bepridil, amiodarona, quinidina y lidocaína puede aumentar al co-administrarse con PREZISTA/rtv. Se debe tener precaución y se recomienda realizar un control terapéutico de los antiarrítmicos cuando esté disponible.

Anticoagulantes

Las concentraciones de warfarina pueden estar afectadas al co-administrarse con PREZISTA/rtv. Se recomienda que se controle la proporción normalizada internacional (INR) cuando se combina warfarina con PREZISTA/rtv.

Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína y carbamazepina)

Fenobarbital, fenitoína y carbamazepina son inductores de las enzimas del CYP450. No se debe utilizar PREZISTA/rtv en combinación con estos medicamentos, ya que la co-administración puede ocasionar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar una pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA (ver *precauciones*).

Bloqueadores del canal de calcio

La exposición a los bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, felodipina, nifedipina, nicardipina) puede aumentar con PREZISTA/rtv cuando se utilizan concomitantemente. Se debe tener precaución y se recomienda un cuidadoso control clínico.

Claritromicina

Un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) y claritromicina (500 mg dos veces al día) demostró un aumento en la exposición a claritromicina de un 57%, mientras que la exposición a darunavir no estuvo afectada. Para los pacientes con deterioro renal, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina. Para pacientes con CLcr de 30-60 mL/min, la dosis de claritromicina debería reducirse en un 50%. Para pacientes con CLcr <30mL/min, la dosis de claritromicina debería reducirse en 75%.

Dexametasona

La dexametasona sistémica induce el CYP3A4 y por lo tanto, puede disminuir la exposición de darunavir. Esto puede ocasionar pérdida del efecto terapéutico. Por lo tanto, esta combinación debe ser empleada con precaución.

Propionato de fluticasona

El uso concomitante de propionato de fluticasona inhalada y PREZISTA/rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona. Se deben considerar alternativas, en particular para su uso a largo plazo.

Inhibidores de la reductasa HMG-CoA

Los inhibidores de la reductasa HMG-CoA, tales como lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes del metabolismo del CYP3A4, por lo tanto, se espera que tengan aumentos notables de las concentraciones plasmáticas al ser co-administrados con PREZISTA/rtv. Un aumento de las concentraciones de los inhibidores de la reductasa HMG-CoA puede ocasionar miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Por consiguiente, el uso concomitante de PREZISTA/rtv con lovastatina y simvastatina no se recomienda.

Los resultados de un ensayo de interacción con atorvastatina demuestran que la atorvastatina (10 mg dos veces al día) en combinación con PREZISTA/rtv (300/100 mg dos veces al día) proporciona una exposición a atorvastatina, que es sólo un 15% menor que la que se obtiene con atorvastatina sola (40 mg una vez al día). Cuando se desea la administración de atorvastatina y PREZISTA/rtv, se recomienda comenzar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un aumento gradual de la dosis de atorvastatina se puede adaptar a la respuesta clínica.

PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) aumentó la exposición a una dosis única de pravastatina (40 mg) en aproximadamente un 80%, pero sólo en un sub-grupo de sujetos. La importancia clínica de esta interacción se desconoce actualmente. Hasta que se disponga de más información acerca de esta interacción y el mecanismo subyacente, no se recomienda co-administrar pravastatina con PREZISTA/rtv (ver *precauciones*).

Inhibidores de la bomba de protones y antagonistas del receptor H₂

La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) o ranitidina (150 mg dos veces al día) y PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) no afectó la exposición a darunavir. Sobre la base de estos resultados, PREZISTA/rtv puede co-administrarse con antagonistas del receptor H₂ e inhibidores de la bomba de protones sin ajustes de la dosis.

Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)

La exposición a ciclosporina, tacrolimus o sirolimus se puede aumentar cuando se co-administra con PREZISTA/rtv. Se recomienda un control medicinal terapéutico del agente inmunosupresor cuando se co-administra con PREZISTA/rtv.

Ketoconazol, itraconazol y voriconazol

Ketoconazol, itraconazol y voriconazol son potentes inhibidores así como también sustratos del CYP3A4. El uso sistémico concomitante de ketoconazol, itraconazol o voriconazol y PREZISTA/rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir. Simultáneamente, las concentraciones plasmáticas de ketoconazol, itraconazol o voriconazol pueden ser aumentadas por PREZISTA/rtv. Esto se confirmó en un ensayo de interacción donde la administración concomitante de ketoconazol (200 mg dos veces al día) con PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) aumentó la exposición de

ketoconazol y darunavir en 212% y 42%, respectivamente. Cuando se requiere la co-administración, la dosis diaria de ketoconazol o itraconazol no debe exceder los 200 mg. A pesar de que otras enzimas que no sean CYP3A4 se encuentran involucradas con el metabolismo de voriconazol, se puede anticipar un aumento de la exposición de voriconazol cuando se co-administra con PREZISTA/rtv. El voriconazol no debe ser administrado a pacientes bajo tratamiento con darunavir/ritonavir, a menos que una evaluación de la razón riesgo/beneficio justifique el uso de voriconazol.

Metadona

Cuando se administra metadona con PREZISTA/rtv, los pacientes deben ser controlados en relación al síndrome de abstinencia de opiáceos, ya que se sabe que ritonavir induce el metabolismo de metadona, lo que conduce a una disminución en sus concentraciones plasmáticas. Se puede considerar un aumento en la dosificación de metadona sobre la base de la respuesta clínica (ver *precauciones*).

Anticonceptivos con base de estrógenos

La exposición al etinilestradiol puede estar disminuida por la inducción de su metabolismo mediante ritonavir. Se deben utilizar medidas anticonceptivas adicionales o alternativas cuando se co-administran anticonceptivos con base de estrógenos y PREZISTA/rtv (ver *precauciones*).

Inhibidores de PDE-5

En un ensayo de interacción se observó una comparable exposición sistémica a sildenafil para una única ingesta de 100 mg de sildenafil solo y una única ingesta de 25 mg de sildenafil co-administrado con PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día). Se debe tener precaución con el uso concomitante de los inhibidores de PDE-5 con PREZISTA/rtv. Si se indica el uso concomitante de PREZISTA/rtv con sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda que sildenafil en una dosis única no exceda los 25 mg en 48 horas, que vardenafil en una dosis única no exceda los 2,5 mg por dosis en 72 horas o que tadalafil en una dosis única no exceda los 10 mg por dosis en 72 horas (ver *precauciones*).

Rifabutina

Rifabutina es un inductor y sustrato de las enzimas del CYP450. Se espera que el uso concomitante de rifabutina y PREZISTA/rtv aumente la exposición de rifabutina y disminuya la exposición de darunavir. Si está indicado, se recomienda administrar rifabutina en una dosis de 150 mg día por medio cuando se combina con PREZISTA/rtv.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (SSRIs)

En un ensayo de interacción entre paroxetina (20 mg una vez al día) o sertralina (50 mg una vez al día) y PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día), la exposición a darunavir no estuvo afectada por la presencia de sertralina o paroxetina. La exposición a sertralina o paroxetina disminuyó un 49% y 39%, respectivamente, en presencia de PREZISTA/rtv. Si se co-administran SSRIs con PREZISTA/rtv, el enfoque recomendado es un cuidadoso ajuste de la dosis de SSRIs sobre la base de una evaluación clínica de la respuesta antidepressiva. Asimismo, los pacientes con una dosis estable de sertralina o paroxetina que comiencen el tratamiento con PREZISTA/rtv deben ser controlados con respecto a la respuesta antidepressiva.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no demostraron evidencia de toxicidad de desarrollo ni efecto sobre la función reproductiva y la fertilidad (ver *Datos preclínicos de seguridad*).

PREZISTA/rtv se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si darunavir se excreta en la leche materna. Los estudios en ratas han demostrado que darunavir es excretado a la leche. Debido tanto al potencial para la transmisión del VIH como al potencial para eventos adversos serios en los lactantes, se debe instruir a las madres para que no amamenten si se encuentran recibiendo PREZISTA.

Fertilidad

No existe efecto alguno sobre el apareamiento o fertilidad con el tratamiento con PREZISTA en las ratas (ver *Datos preclínicos de seguridad*).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado ensayos sobre el efecto de PREZISTA en combinación con ritonavir en cuanto a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos pacientes informaron mareos durante el tratamiento con regímenes que contenían PREZISTA/rtv, y se debe tener en cuenta al considerar la capacidad de un paciente a la hora de conducir o de operar una máquina (ver *reacciones adversas*).

REACCIONES ADVERSAS

La evaluación de seguridad se basa sobre todos los datos de seguridad de los ensayos POWER 1 y POWER 2 y del análisis POWER 3 (ver *Propiedades farmacodinámicas*) informados con la dosis recomendada de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día en 458 pacientes que inmediatamente comenzaron el tratamiento con la dosis recomendada (pacientes *de novo*).

En los pacientes *de novo*, las reacciones adversas más frecuentemente informadas ($\geq 2\%$) que fueron al menos de una severidad grado 2 y aquellas que se consideraron posiblemente relacionadas con PREZISTA/rtv fueron: diarrea (2,6%), vómitos (2,2%) y también hipertrigliceridemia (2,0%).

El cuarenta por ciento de estos pacientes experimentó por lo menos un evento adverso que estuvo relacionado con la droga. La mayoría de los AEs informados durante el tratamiento con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día fueron de severidad grado 1 a 2. Los eventos grado 3 ó 4 más comúnmente informados fueron aumento de la amilasa en sangre (3,3%) y aumento de GGT (2,2%). Los demás AEs grado 3 ó 4 se informaron en menos del 2% de los pacientes.

En los ensayos clínicos randomizados, el porcentaje de discontinuación de la terapia, debida a eventos adversos fue un 9% en pacientes que recibían PREZISTA/rtv y un 5% de pacientes en la rama de comparación tratada con otros inhibidores de proteasa.

PREZISTA®
Comprimidos recubiertos 300 mg

JANSSEN

Las reacciones adversas clínicas más frecuentemente informadas en los pacientes *de novo* se resumen a continuación.

Las reacciones adversas se detallan por clase de sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y poco comunes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$). La frecuencia se calculó utilizando reacciones adversas que fueron al menos de intensidad moderada (Grado 2 o más) y que el investigador haya informado que eran atribuibles (por lo menos una posible relación causal) a PREZISTA/rtv.

Las reacciones adversas clínicas más frecuentes fueron*:

Sistema corporal	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos nutricionales y metabólicos	Hipertrigliceridemia	Común
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Común
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, náuseas, dolor abdominal, constipación	Común

Las reacciones adversas poco comunes de al menos intensidad moderada fueron*:

- Infecciones e infestaciones: foliculitis
- Trastornos nutricionales y metabólicos: anorexia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, disminución del apetito, obesidad, redistribución de grasa, hiponatremia, polidipsia
- Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, desorientación, irritabilidad, cambio de humor, pesadillas, ansiedad
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica, hipoestesia, deterioro de la memoria, parestesia, somnolencia, ataque isquémico transitorio
- Trastornos auditivos y de laberinto: vértigo
- Trastornos cardíacos: infarto de miocardio, taquicardia
- Trastornos vasculares: hipertensión
- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: dipnea, tos, hipo
- Trastornos gastrointestinales: flatulencia, distensión abdominal, boca seca, dispepsia
- Trastornos subcutáneos y de la piel: lipoatrofia, sudoración nocturna, dermatitis alérgica, eczema, erupción cutánea tóxica, alopecia, dermatitis medicamentosa, hiperhidrosis, inflamación de la piel, rash maculopapular
- Trastorno óseo, del tejido conectivo y musculoesquelético: artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, osteopenia, osteoporosis
- Trastornos urinarios y renales: trastorno renal agudo, insuficiencia renal, nefrolitiasis, poliuria
- Sistema reproductivo y trastornos mamarios: ginecomastia
- Trastornos generales: astenia, pirexia, fatiga, escalofríos, hipertermia, edema periférico

* Las reacciones adversas informadas en “Trastornos linfáticos y de la sangre” e “Investigaciones” SOC se contemplan en anomalías de laboratorio.

Anormalidades de laboratorio

Las anomalías clínicas de laboratorio emergentes del tratamiento (Grado 3 ó 4) observadas en pacientes *de novo* e informadas en el 2% de los sujetos o más fueron: aumentos en triglicéridos (8,6%), amilasa pancreática (6,6%), colesterol total (4,9%), gama glutamil transferasa (GGT) (3,8%), tiempo parcial de la tromboplastina (PTT) (3,6%), lipasa pancreática (3,5%), alanina aminotransferasa (ALT) (2,4%), aspartato aminotransferasa (AST) (2,2%) y disminuciones en el recuento de glóbulos blancos (6,4%), neutrófilos (4,7%), recuento total de neutrófilos absolutos (4,2%), linfocitos (3,8%). Los demás parámetros anormales de laboratorio se observaron en menos del 2% de los sujetos.

Rash cutáneos severos, incluidos eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, han sido reportados durante los ensayos clínicos de PREZISTA/rtv

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH, incluyendo pérdida de la grasa subcutánea facial y periférica, aumento de la grasa visceral e intra-abdominal, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa en el área dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada también se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglicemia y también hiperlactatemia.

Se ha informado aumento de CKP, mialgia, miositis y rara vez rhabdomiólisis con el uso de inhibidores de la proteasa, en particular, en combinación con NRTIs.

Los pacientes infectados con VIH con inmunodeficiencia severa al momento de comenzar con la terapia antirretroviral combinada pueden sufrir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o asintomáticas.

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

Los pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B o C que reciben PREZISTA/rtv no han experimentado mayor incidencia de eventos adversos y de anomalías clínicas químicas que los pacientes que recibieron PREZISTA/rtv que no estaban co-infectados. La exposición farmacocinética en pacientes co-infectados fue comparable con la de los pacientes sin co-infección. Se considera adecuado un control clínico estándar en pacientes con hepatitis.

SOBREDOSIS

La experiencia en humanos de una sobredosis aguda con PREZISTA/rtv es limitada. Se han administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 3200 mg de la solución oral de PREZISTA solo y hasta 1600 mg de la formulación de comprimidos de PREZISTA en combinación con ritonavir, sin observarse efectos sintomáticos adversos.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con PREZISTA. El tratamiento de la sobredosis con PREZISTA consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo control de signos vitales y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, se debe lograr la eliminación de la sustancia activa no absorbida mediante emesis o lavaje gástrico. También se puede utilizar la administración de carbón activado, con el fin de ayudar a la remoción de la sustancia activa no absorbida. Debido a que darunavir se une

PREZISTA®
Comprimidos recubiertos 300 mg

JANSSEN

altamente a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la diálisis resulte beneficiosa en la remoción significativa de la sustancia activa.

PRESENTACION

Frasco plástico de polietileno de alta densidad (HDPE), conteniendo 120 comprimidos recubiertos, adaptados con tapa de polipropileno (PP) resistente a los niños.

ALMACENAMIENTO

Conservar a no más de 30° C. No se requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

Mantener fuera del alcance de los niños

Fecha de aprobación ISP: 19 de Julio de 2007

PREZISTA[®]
Comprimidos recubiertos 300 mg

JANSSEN
