

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar PREZISTA de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de PREZISTA.

PREZISTA® (darunavir) suspensión oral

PREZISTA® (darunavir) comprimido, para uso oral

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2006

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Contraindicaciones (4)

04/2022

-----INDICACIONES Y USO-----

PREZISTA es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) indicado para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos de 3 años en adelante. PREZISTA debe administrarse conjuntamente con ritonavir (PREZISTA/ritonavir) y con otros agentes antirretrovirales. (1)

-----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

- Pruebas:
 - En pacientes con tratamiento previo, se recomienda realizar pruebas genotípicas y/o fenotípicas de los antecedentes de tratamiento antes de iniciar la terapia con PREZISTA/ritonavir para evaluar la susceptibilidad del virus VIH-1 (2.1, 12.4) al medicamento.
 - Controle las pruebas de función hepática en suero antes y durante la terapia con PREZISTA/ritonavir. (2.1, 2.2, 5.2)
- Pacientes adultos sin tratamiento previo y pacientes adultos con tratamiento previo, sin sustituciones asociadas con resistencia al darunavir: 800 mg (un comprimido de 800 mg) tomado con ritonavir 100 mg una vez al día, con alimentos. (2.3)
- Pacientes adultos con tratamiento previo con al menos una sustitución asociada con resistencia al darunavir: 600 mg (un comprimido de 600 mg) tomado con ritonavir 100 mg dos veces al día, con alimentos. (2.3)
- Pacientes embarazadas: 600 mg (un comprimido de 600 mg) tomado con ritonavir 100 mg dos veces al día, con alimentos. (2.4)
- Pacientes pediátricos (de 3 a menos de 18 años, con peso mínimo de 10 kg): la dosis de PREZISTA y ritonavir se basa en el peso corporal y no debe exceder la dosis de un adulto. PREZISTA debe tomarse con ritonavir y con alimentos. (2.5)
- No se recomienda usar PREZISTA/ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática grave. (2.6)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Suspensión oral: 100 mg por ml (3)
- Comprimidos: 75 mg, 150 mg, 600 mg y 800 mg. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- La coadministración de PREZISTA/ritonavir está contraindicada con medicamentos que dependen en gran medida de CYP3A para la eliminación y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves o potencialmente mortales (índice terapéutico estrecho). (4)

PREZISTA® (darunavir)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Se ha informado de hepatitis inducida por medicamentos (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con PREZISTA/ritonavir. Controle la función hepática antes y durante la terapia, especialmente en pacientes con hepatitis crónica subyacente o cirrosis, o en pacientes que tienen elevaciones de transaminasas previas al tratamiento. Se han informado casos de lesiones hepáticas posteriores a la comercialización, incluidas algunas muertes. (5.2)
- Se han informado reacciones cutáneas de leves a graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantemática generalizada aguda. Suspenda el tratamiento si se presentan reacciones graves. (5.3)
- Úselo con precaución en pacientes con alergia conocida a la sulfonamida. (5.4)
- Los pacientes pueden presentar una nueva manifestación de diabetes mellitus o hiperglucemia. Podría requerirse la iniciación o el ajuste de dosis de insulina o de agentes hipoglucémicos orales. (5.6)
- Los pacientes pueden desarrollar una redistribución o acumulación de grasa corporal o síndrome de reconstitución inmunitaria. (5.7, 5.8)
- Los pacientes con hemofilia pueden desarrollar mayores eventos de hemorragia. (5.9)
- No se recomienda el uso de PREZISTA/ritonavir en pacientes pediátricos menores de 3 años debido a la toxicidad y mortalidad observadas en ratas jóvenes que recibieron una dosis de darunavir hasta los 23 a 26 días de edad. (5.10)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

- Las reacciones clínicas adversas más frecuentes a PREZISTA/ritonavir (incidencia mayor o igual al 5 %) de intensidad al menos moderada (grado 2 o más) fueron diarrea, náuseas, sarpullido, dolor de cabeza, dolor abdominal y vómitos. (6)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Products, LP llamando al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- La coadministración de PREZISTA/ritonavir con otros medicamentos puede alterar la concentración de otros medicamentos y otros medicamentos pueden alterar las concentraciones de darunavir. Deben considerarse las posibles concentraciones farmacológicas antes de la terapia y durante esta. (4, 5.5, 7, 12.3)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo: las exposiciones totales a darunavir fueron generalmente más bajas durante el embarazo en comparación con el período posparto. La reducción en las exposiciones a darunavir durante el embarazo fue mayor con la dosis de una vez al día en comparación con el régimen de dosis de dos veces al día. (8.1, 12.3)
- Lactancia: se debe indicar a las mujeres con infección por VIH que no amamentan debido a la posible transmisión del VIH. (8.2)
- Pediatría: no recomendado para pacientes menores de 3 años. (8.4)

Consulte la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 03/2023

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE***1 INDICACIONES Y USO****2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Pruebas antes del inicio de PREZISTA/ritonavir
- 2.2 Seguimiento durante el tratamiento con PREZISTA/ritonavir
- 2.3 Dosis recomendada en pacientes adultos
- 2.4 Dosis recomendada durante el embarazo
- 2.5 Dosis recomendada en pacientes pediátricos (de 3 a menos de 18 años)
- 2.6 No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Importancia de la coadministración con Ritonavir
- 5.2 Hepatotoxicidad
- 5.3 Reacciones cutáneas graves
- 5.4 Alergia a las sulfonamidas
- 5.5 Riesgo de reacciones adversas graves debido a interacciones farmacológicas
- 5.6 Diabetes mellitus/hiperglucemia
- 5.7 Redistribución de grasa
- 5.8 Síndrome de reconstitución inmunitaria
- 5.9 Hemofilia
- 5.10 No recomendado en pacientes pediátricos menores de 3 años

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia en poscomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Potencial de PREZISTA/ritonavir para afectar a otros medicamentos
- 7.2 Potencial de otros medicamentos para afectar al darunavir

- 7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas
- 7.4 Medicamentos sin interacciones de importancia clínica con PREZISTA

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Descripción de ensayos clínicos en adultos
- 14.2 Sujetos adultos sin tratamiento previo
- 14.3 Pacientes adultos con tratamiento previo
- 14.4 Pacientes pediátricos

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**1 INDICACIONES Y USO**

PREZISTA, administrado conjuntamente con ritonavir (PREZISTA/ritonavir) en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 3 años [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.4) y *Estudios clínicos* (14)].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Pruebas antes del inicio de PREZISTA/ritonavir**

En pacientes con tratamiento previo, con antecedentes de tratamiento, se recomienda realizar pruebas genotípicas y/o fenotípicas para evaluar la susceptibilidad del virus VIH-1 al medicamento [consulte *Microbiología* (12.4)]. Consulte *Posología y forma de administración* (2.3), (2.4) y (2.5) para conocer las recomendaciones de dosis.

Se deben realizar las pruebas de laboratorio adecuadas, como bioquímica hepática en suero, antes de iniciar la terapia con PREZISTA/ritonavir [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

2.2 Control durante el tratamiento con PREZISTA/ritonavir

Los pacientes con hepatitis crónica subyacente o cirrosis, o en pacientes que tienen elevaciones de transaminasas previas al tratamiento, deben ser controlados para detectar la elevación en bioquímica del suero hepático, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con PREZISTA/ritonavir [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

2.3 Dosis recomendada en pacientes adultos

PREZISTA debe administrarse conjuntamente con ritonavir para que ejerza su efecto terapéutico. El hecho de no administrar conjuntamente y de manera correcta PREZISTA con ritonavir dará como resultado niveles plasmáticos de darunavir insuficientes para lograr el efecto antiviral deseado y alterará algunas interacciones farmacológicas.

Los pacientes con dificultades para tragar los comprimidos de PREZISTA pueden usar PREZISTA suspensión oral de 100 mg por ml.

Pacientes adultos sin tratamiento previo

La dosis oral recomendada de PREZISTA es de 800 mg (un comprimido de 800 mg u 8 ml de suspensión oral) tomado con ritonavir 100 mg (un comprimido o cápsula de 100 mg o 1.25 ml de solución oral de ritonavir de 80 mg por ml) una vez al día con alimentos. La dosis de 8 ml de PREZISTA debe tomarse en dos administraciones de 4 ml con la jeringa de dosificación oral incluida.

Pacientes adultos con tratamiento previo

La dosis oral recomendada para pacientes adultos con tratamiento previo se resume en la Tabla 1.

Se recomienda realizar pruebas genotípicas iniciales para la selección de la dosis. Sin embargo, cuando no es factible realizar pruebas genotípicas, se recomienda una dosis diaria de 600 mg de PREZISTA con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Tabla 1: Posología recomendada de PREZISTA/ritonavir en pacientes adultos con tratamiento previo

Resistencia inicial	Fórmula y dosis recomendada	
	Comprimidos de PREZISTA con cápsulas o comprimidos de ritonavir	PREZISTA suspensión oral (100 mg/ml) con ritonavir solución oral (80 mg/ml)
Sin sustituciones asociadas con resistencia al darunavir ^a	Un comprimido de PREZISTA de 800 mg con un comprimido/cápsula de ritonavir de 100 mg, tomados una vez al día con alimentos	8 ml ^b de PREZISTA suspensión oral con 1.25 ml de solución oral de ritonavir, una vez al día con alimentos
Con al menos una sustitución asociada con resistencia al darunavir ^a , o sin información de resistencia inicial	Un comprimido de PREZISTA de 600 mg con un comprimido/cápsula de ritonavir de 100 mg, tomados dos veces al día con alimentos	6 ml de PREZISTA suspensión oral con 1.25 ml de solución oral de ritonavir, dos veces al día con alimentos

^a V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V y L89V.

^b La dosis de 8 ml de darunavir debe tomarse en dos administraciones de 4 ml con la jeringa de dosificación oral incluida.

2.4 Dosis recomendada durante el embarazo

La dosis recomendada en pacientes embarazadas es de 600 mg de PREZISTA administrados con 100 mg de ritonavir dos veces al día con alimentos.

Se debe considerar la administración de PREZISTA 800 mg con ritonavir 100 mg una vez al día solo en ciertas pacientes embarazadas que ya están con un tratamiento estable de PREZISTA 800 mg con ritonavir 100 mg una vez al día antes del embarazo, que están virológicamente suprimidas (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml) y en quienes un cambio a PREZISTA 600 mg con ritonavir 100 mg dos veces al día puede comprometer la tolerabilidad o el cumplimiento.

2.5 Dosis recomendada en pacientes pediátricos (de 3 a menos de 18 años)

Los profesionales de atención médica deben prestar especial atención a la selección de la dosis correcta de PREZISTA, la transcripción de la orden del medicamento, la información de surtido y las indicaciones de dosis para minimizar el riesgo de errores de medicamento, sobredosis y subdosis.

Los médicos que emiten la receta deben seleccionar la dosis apropiada de PREZISTA/ritonavir para cada niño según su peso corporal (kg) y no deberá exceder la dosis recomendada para adultos.

Antes de prescribir PREZISTA, deberá evaluarse la capacidad de tragar comprimidos de los niños con un peso inferior o igual a 15 kg. Si un niño no puede tragar un comprimido de manera confiable, deberá considerarse el uso de PREZISTA suspensión oral.

La dosis recomendada de PREZISTA/ritonavir para pacientes pediátricos (de 3 a menos de 18 años y con un peso mínimo de 10 kg) se basa en el peso corporal (consulte las Tablas 2, 3, 4 y 5) y no deberá exceder la dosis recomendada para adultos. PREZISTA debe tomarse con ritonavir y con alimentos.

Las recomendaciones para los regímenes de posología de PREZISTA/ritonavir se basaron en datos de ensayos clínicos pediátricos y el modelo y la simulación farmacocinéticos poblacionales [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.4) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos sin tratamiento previo o para pacientes pediátricos con tratamiento antirretroviral previo sin sustituciones asociadas con resistencia al darunavir

Pacientes pediátricos con peso mínimo de 10 kg pero inferior a 15 kg

La dosis basada en el peso en pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo o para pacientes pediátricos con tratamiento antirretroviral previo sin sustituciones asociadas con resistencia al darunavir es de 35 mg/kg de PREZISTA una vez al día con 7 mg/kg de ritonavir una vez al día conforme a la siguiente tabla:

Tabla 2: Dosis recomendada para pacientes pediátricos que pesan de 10 kg a menos de 15 kg sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin sustituciones asociadas con resistencia al darunavir^a

Peso corporal (kg)	Formulación: PREZISTA suspensión oral (100 mg/ml) y ritonavir solución oral (80 mg/ml)
	Dosis: una vez al día con alimentos
Mayor o igual que 10 kg a menos de 11 kg	3.6 ml ^b (350 mg) de PREZISTA con 0.8 ml (64 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 11 kg a menos de 12 kg	4 ml ^b (385 mg) de PREZISTA con 0.8 ml (64 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 12 kg a menos de 13 kg	4.2 ml (420 mg) de PREZISTA con 1 ml (80 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 13 kg a menos de 14 kg	4.6 ml ^b (455 mg) de PREZISTA con 1 ml (80 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 14 kg a menos de 15 kg	5 ml ^b (490 mg) de PREZISTA con 1.2 ml (96 mg) de ritonavir

^a Sustituciones asociadas con resistencia al darunavir: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

^b Las dosis de 350 mg, 385 mg, 455 mg y 490 mg de darunavir para los grupos de peso especificados se redondearon a los fines de una dosificación conveniente de la suspensión a 3.6 ml, 4 ml, 4.6 ml y 5 ml, respectivamente.

Pacientes pediátricos con peso mínimo de 15 kg

Los pacientes pediátricos con un peso mínimo de 15 kg pueden recibir dosis de comprimidos o suspensión oral de PREZISTA conforme a la siguiente tabla:

Tabla 3: Dosis recomendada para pacientes pediátricos con un peso mínimo de 15 kg sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin sustituciones asociadas con resistencia al darunavir^a

Peso corporal (kg)	Formulación: comprimidos de PREZISTA y cápsulas o comprimidos de ritonavir (100 mg)	Formulación: PREZISTA suspensión oral (100 mg/ml) y ritonavir solución oral (80 mg/ml)
	Dosis: una vez al día con alimentos	Dosis: una vez al día con alimentos
Mayor o igual que 15 kg a menos de 30 kg	600 mg de PREZISTA con 100 mg de ritonavir	6 ml (600 mg) de PREZISTA con 1.25 ml (100 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 30 kg a menos de 40 kg	675 mg de PREZISTA con 100 mg de ritonavir	6.8 ml ^{b,c} (675 mg) de PREZISTA con 1.25 ml (100 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 40 kg	800 mg de PREZISTA con 100 mg de ritonavir	8 ml ^c (800 mg) de PREZISTA con 1.25 ml (100 mg) de ritonavir

^a Sustituciones asociadas con resistencia al darunavir: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

^b La dosis de 675 mg con comprimidos de darunavir para este grupo de peso se redondea a 6.8 ml a los fines de una dosificación conveniente de la suspensión.

^c Las dosis de 6.8 ml y 8 ml de darunavir deben tomarse en dos administraciones (de 3.4 ml o 4 ml, respectivamente) con la jeringa de dosificación oral incluida.

Recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos con tratamiento previo con al menos una sustitución asociada con resistencia al darunavir

Pacientes pediátricos con peso mínimo de 10 kg pero inferior a 15 kg

La dosis basada en el peso en pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo con al menos una sustitución asociada con resistencia al darunavir es de 20 mg/kg de PREZISTA dos veces al día con 3 mg/kg de ritonavir dos veces al día conforme a la siguiente tabla:

Tabla 4: Dosis recomendada para pacientes pediátricos que pesan de 10 kg a menos de 15 kg con tratamiento previo y con al menos una sustitución asociada con resistencia al darunavir^a

Peso corporal (kg)	Formulación: PREZISTA suspensión oral (100 mg/ml) y ritonavir solución oral (80 mg/ml)
	Dosis: dos veces al día con alimentos
Mayor o igual que 10 kg a menos de 11 kg	2 ml (200 mg) de PREZISTA con 0.4 ml (32 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 11 kg a menos de 12 kg	2.2 ml (220 mg) de PREZISTA con 0.4 ml (32 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 12 kg a menos de 13 kg	2.4 ml (240 mg) de PREZISTA con 0.5 ml (40 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 13 kg a menos de 14 kg	2.6 ml (260 mg) de PREZISTA con 0.5 ml (40 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 14 kg a menos de 15 kg	2.8 ml (280 mg) de PREZISTA con 0.6 ml (48 mg) de ritonavir

^a Sustituciones asociadas con resistencia al darunavir: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

Pacientes pediátricos con peso mínimo de 15 kg

Los pacientes pediátricos con un peso mínimo de 15 kg pueden recibir dosis de comprimidos o suspensión oral de PREZISTA conforme a la siguiente tabla:

Tabla 5: Dosis recomendada para pacientes pediátricos con peso mínimo de 15 kg con tratamiento previo y con al menos una sustitución asociada con resistencia al darunavir^a

Peso corporal (kg)	Formulación: comprimidos de PREZISTA y comprimidos, cápsulas (100 mg) o solución oral (80 mg/ml) de ritonavir	Formulación: PREZISTA suspensión oral (100 mg/ml) y ritonavir solución oral (80 mg/ml)
	Dosis: dos veces al día con alimentos	Dosis: dos veces al día con alimentos
Mayor o igual que 15 kg a menos de 30 kg	375 mg de PREZISTA con 0.6 ml (48 mg) de ritonavir	3.8 ml (375 mg) ^b de PREZISTA con 0.6 ml (48 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 30 kg a menos de 40 kg	450 mg de PREZISTA con 0.75 ml (60 mg) de ritonavir	4.6 ml (450 mg) ^b de PREZISTA con 0.75 ml (60 mg) de ritonavir
Mayor o igual que 40 kg	600 mg de PREZISTA con 100 mg de ritonavir	6 ml (600 mg) de PREZISTA con 1.25 ml (100 mg) de ritonavir

^a Sustituciones asociadas con resistencia al darunavir: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

^b Las dosis de 375 mg y 450 mg con comprimidos de darunavir para este grupo de peso se redondean a 3.8 ml y 4.6 ml a los fines de una dosificación conveniente de la suspensión.

No se recomienda el uso de PREZISTA/ritonavir en pacientes pediátricos menores de 3 años [consulte *Advertencias y precauciones* (5.10) y *Uso en poblaciones específicas* (8.4)].

2.6 No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la coadministración de PREZISTA/ritonavir a sujetos con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, no se recomienda el uso de PREZISTA/ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

PREZISTA suspensión oral

PREZISTA 100 mg por ml se comercializa como una suspensión opaca de color blanco a blanquecino para uso oral y contiene 100 mg de darunavir por ml de suspensión.

PREZISTA comprimidos

- 75 mg: comprimidos recubiertos de color blanco, con forma de cápsulas, con la inscripción "75" en un lado y "TMC" en el otro.
- 150 mg: comprimidos recubiertos de color blanco, con forma ovalada, con la inscripción "150" en un lado y "TMC" en el otro.
- 600 mg: comprimidos recubiertos de color naranja, con forma ovalada, con la inscripción "600MG" en un lado y "TMC" en el otro.
- 800 mg: comprimidos recubiertos de color rojo oscuro, con forma ovalada, con la inscripción "800" en un lado y "T" en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

La coadministración de PREZISTA/ritonavir está contraindicada con medicamentos que dependen en gran medida de CYP3A para la eliminación y para los cuales las altas concentraciones plasmáticas están asociadas con eventos graves y/o potencialmente mortales (índice terapéutico estrecho). Ejemplos de estos medicamentos y otros medicamentos contraindicados (que pueden causar una reducción en la eficacia del darunavir) se presentan a continuación [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.3)]. Debido a la necesidad de administrar PREZISTA conjuntamente con ritonavir, consulte la información de prescripción del ritonavir para ver una descripción de las contraindicaciones del ritonavir.

- Antagonista de los receptores alfa 1 adrenérgicos: alfuzosina
- Prevención de la gota: colchicina, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal
- Antimicobacteriano: rifampina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida
- Trastornos cardíacos: dronedarona, ivabradina, ranolazina
- Derivados ergóticos, por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
- Productos naturales: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Antivirales de acción directa para hepatitis C: elbasvir/grazoprevir
- Agentes modificadores de lípidos: lomitapida, lovastatina, simvastatina
- Antagonista de opioides: naloxegol
- Inhibidor de PDE-5: sildenafil cuando se lo usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- Sedantes/hipnóticos: midazolam, triazolam administrados por vía oral

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Importancia de la coadministración con ritonavir

PREZISTA debe administrarse conjuntamente con ritonavir y alimentos para lograr el efecto antiviral deseado. El hecho de no administrar PREZISTA con ritonavir y alimentos puede tener como resultado la pérdida de eficacia del darunavir.

Consulte la información de prescripción del ritonavir para obtener información adicional sobre las medidas de precaución.

5.2 Hepatotoxicidad

Se informaron casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con PREZISTA/ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico (N=3063), se informó la detección de hepatitis en el 0.5 % de los pacientes sometidos a la terapia combinada con PREZISTA/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis B o C activa crónica, presentan mayor riesgo de padecer anomalías en la función hepática como, por ejemplo, eventos adversos hepáticos graves.

Se han informado casos de lesiones hepáticas, incluidas algunas muertes, posteriores a la comercialización. Estas generalmente han ocurrido en pacientes con enfermedad por VIH-1 avanzada que toman múltiples medicamentos concomitantes, que tienen comorbilidades, como coinfección de hepatitis B o C, o que desarrollan síndrome de reconstitución inmunitaria. No se ha establecido una relación causal con la terapia con PREZISTA/ritonavir.

Se debe realizar pruebas de laboratorio apropiadas antes de iniciar la terapia con PREZISTA/ritonavir y se debe monitorear a los pacientes durante el tratamiento. Se debe considerar un monitoreo del aspartato transaminasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) aumentado en pacientes con hepatitis crónica subyacente o cirrosis, o en pacientes con niveles elevados de transaminasas antes del tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con PREZISTA/ritonavir.

La evidencia de nueva insuficiencia hepática o empeoramiento de la ya existente (incluida la elevación clínicamente significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas tales como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) debería motivar la consideración de interrupción o suspensión del tratamiento con PREZISTA/ritonavir.

5.3 Reacciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico (n=3063), se han informado reacciones cutáneas graves, acompañadas por fiebre o elevaciones de transaminasas en algunos casos, en el 0.4 % de los sujetos. Rara vez se informó síndrome de Stevens-Johnson (menos del 0.1 %) durante el programa de desarrollo clínico.

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de necrólisis epidérmica tóxica, sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada. Suspenda de inmediato la administración de PREZISTA/ritonavir si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves. Estos pueden incluir, entre otros, sarpullido grave o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

El sarpullido (todos los grados, sin importar la causalidad) ocurrió en el 10.3 % de los sujetos tratados con PREZISTA/ritonavir [consulte *Reacciones adversas* (6)]. El sarpullido por lo general fue de intensidad leve a moderada, ocurrió con mayor frecuencia en las cuatro primeras semanas de tratamiento y se resolvió continuando el tratamiento. La tasa de interrupción debido al sarpullido en sujetos que tomaban PREZISTA/ritonavir fue del 0.5 %.

El sarpullido fue más común en sujetos con tratamiento previo que recibían PREZISTA/ritonavir + raltegravir, en comparación con los sujetos que recibían PREZISTA/ritonavir sin raltegravir, o raltegravir sin PREZISTA/ritonavir. Sin embargo, el sarpullido que se consideró relacionado con los medicamentos ocurrió en proporción similar en los tres grupos. La gravedad de estos tipos de sarpullido fue de leve a moderada y no limitó la terapia; no hubo interrupciones debido al sarpullido.

5.4 Alergia a las sulfonamidas

El darunavir contiene una fracción de sulfonamida. PREZISTA debe utilizarse con precaución en pacientes con alergia conocida a la sulfonamida. En estudios clínicos con PREZISTA/ritonavir, la incidencia y gravedad del sarpullido fueron similares en sujetos con o sin antecedentes de alergia a la sulfonamida.

5.5 Riesgo de reacciones adversas graves debido a interacciones farmacológicas

El inicio del tratamiento con PREZISTA/ritonavir, un inhibidor de CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A o el inicio del tratamiento con medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya están recibiendo PREZISTA/ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A y disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos formados por CYP3A.

El inicio del tratamiento con medicamentos inhibidores o inductores de CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de PREZISTA/ritonavir, respectivamente.

Estas interacciones pueden provocar:

- Reacciones adversas de importancia clínica, que pueden llegar a provocar eventos graves, potencialmente mortales o fatales provenientes de exposiciones mayores de medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas de importancia clínica provenientes de mayores exposiciones de PREZISTA/ritonavir.
- Pérdida del efecto terapéutico de los medicamentos concomitantes proveniente de exposiciones más bajas de metabolitos activos.
- Pérdida del efecto terapéutico de PREZISTA/ritonavir y posible desarrollo de resistencia provenientes de exposiciones más bajas de PREZISTA/ritonavir.

Consulte la Tabla 10 para ver los pasos para prevenir o gestionar estas interacciones farmacológicas importantes posibles y conocidas, incluidas las recomendaciones de dosis [consulte *Interacciones farmacológicas* (7)]. Considere las posibles interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con PREZISTA/ritonavir, revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con PREZISTA/ritonavir y monitoree las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes [consulte *Contraindicaciones* (4) e *Interacciones farmacológicas* (7)].

5.6 Diabetes mellitus/hiperglucemia

Se ha informado una nueva manifestación de diabetes mellitus, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes infectados por VIH que reciben terapia con un inhibidor de la proteasa (IP). Algunos pacientes tuvieron que iniciar el tratamiento o hacer ajustes de dosis de insulina o agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de dichos eventos. En algunos casos, se desarrolló cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que suspendieron la terapia con IP, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Dado que estos eventos se han referido de manera voluntaria durante la práctica clínica, no es posible hacer estimaciones de la frecuencia y no se han establecido relaciones causales entre la terapia con IP y estos eventos.

5.7 Redistribución de la grasa

Se ha observado una redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluida obesidad central, engrandecimiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste muscular periférico, desgaste muscular facial, agrandamiento mamario y "aspecto cushingoide" en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente, se desconocen el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

5.8 Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con una terapia antirretroviral combinada que incluye PREZISTA. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas inmunitarios responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha informado de la aparición de trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis, el síndrome de Guillain-Barré y la hepatitis autoinmune) en el contexto de la reconstitución inmunológica; sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable y puede producirse muchos meses después del inicio del tratamiento antirretroviral.

5.9 Hemofilia

Se informó un aumento de la hemorragia, que incluye hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con IP. En algunos pacientes, se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, el tratamiento con IP del VIH se continuó o se reintrodujo si había sido suspendido. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con los IP y estos episodios.

5.10 No se recomienda en pacientes pediátricos menores de 3 años

No se recomienda el uso de PREZISTA/ritonavir en pacientes pediátricos menores de 3 años debido a la toxicidad y la mortalidad observadas en ratas jóvenes que recibieron una dosis de darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los 23 a 26 días de edad [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1 y 8.4) y *Farmacología clínica* (12.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en otras secciones del prospecto:

- Hepatotoxicidad [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Reacciones cutáneas graves [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Diabetes mellitus/hiperglucemia [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)]
- Redistribución de la grasa [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7)]
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [consulte *Advertencias y precauciones* (5.8)]
- Hemofilia [consulte *Advertencias y precauciones* (5.9)]

Debido a la necesidad de coadministración de PREZISTA con ritonavir, consulte la información de prescripción del ritonavir para conocer las reacciones adversas asociadas con ritonavir.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Adultos sin tratamiento previo: TMC114-C211

La evaluación de seguridad se basa en todos los datos de seguridad del ensayo de fase 3 TMC114-C211, que compara PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día con lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día en 689 sujetos adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. La exposición media total de los sujetos en el grupo tratado con 800/100 mg de PREZISTA/ritonavir una vez al día y en el grupo tratado con 800/200 mg de lopinavir/ritonavir por día fue de 162.5 y 153.5 semanas, respectivamente.

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) informadas durante el tratamiento con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día fueron leves en cuanto a su gravedad. Las RAM clínicas más comunes a 800/100 mg de PREZISTA/ritonavir una vez al día (incidencia mayor o igual al 5 %) de intensidad al menos moderada (superior o igual al grado 2) fueron diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal y sarpullido. El 2.3 % de los sujetos en el grupo tratado con PREZISTA/ritonavir suspendieron el tratamiento debido a RAM.

Las RAM a 800/100 mg de PREZISTA/ritonavir una vez al día de intensidad al menos moderada (mayor o igual al grado 2) en sujetos adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo se presentan en la Tabla 6 y en el texto que aparece debajo de la tabla.

Tabla 6: Reacciones adversas clínicas a medicamentos seleccionadas para 800/100 mg de PREZISTA/ritonavir una vez al día^a de intensidad al menos moderada (≥ grado 2) en ≥2 % de los sujetos adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo (ensayo TMC114-C211)

Clase de sistema de órganos, término preferido, %	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC N=343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día + TDF/FTC N=346
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	6 %	6 %
Diarrea	9 %	16 %
Náuseas	4 %	4 %
Vómitos	2 %	4 %
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga	<1 %	3 %

Tabla 6: Reacciones adversas clínicas a medicamentos seleccionadas para 800/100 mg de PREZISTA/ritonavir una vez al día^a de intensidad al menos moderada (≥ grado 2) en ≥2 % de los sujetos adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo (ensayo TMC114-C211) (continuación)

Clase de sistema de órganos, término preferido, %	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC N=343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día + TDF/FTC N=346
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	2 %	<1 %
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	7 %	6 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido	6 %	7 %

N=cantidad total de sujetos por grupo de tratamiento; FTC=emtricitabina; TDF=fumarato de disoproxilo de tenofovir.

^a Se excluyen las anomalías de análisis de laboratorio informadas como reacciones adversas a medicamentos.

Reacciones adversas menos comunes

Las RAM emergentes del tratamiento de intensidad al menos moderada (superior o igual al grado 2) que ocurrieron en menos del 2 % de los sujetos adultos sin tratamiento antirretroviral previo que recibieron 800/100 mg de PREZISTA/ritonavir una vez al día se enumeran a continuación por sistema corporal:

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencias

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: astenia

Trastornos hepatobiliares: hepatitis aguda (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad)

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad a los medicamentos, síndrome de reconstitución inmunitaria

Trastornos nutricionales y del metabolismo: diabetes mellitus

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: mialgia, osteonecrosis

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: angioedema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Anormalidades de análisis de laboratorio

En la Tabla 7, se presentan las anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas de grado 2 a grado 4 que representan un empeoramiento de los valores iniciales observados en sujetos adultos sin tratamiento antirretroviral previo tratados con 800/100 mg de PREZISTA/ritonavir una vez al día.

Tabla 7: Anormalidades de análisis de laboratorio de grado 2 a grado 4 observadas en sujetos adultos infectados con VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo^a (ensayo TMC114-C211)

Parámetro de laboratorio %	Límite	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC	lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día + TDF/FTC
Bioquímica			
Alanina aminotransferasa			
Grado 2	>2.5 a ≤5.0 X ULN	9 %	9 %
Grado 3	>5.0 a ≤10.0 X ULN	3 %	3 %
Grado 4	>10.0 X ULN	<1 %	3 %
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	>2.5 a ≤5.0 X ULN	7 %	10 %
Grado 3	>5.0 a ≤10.0 X ULN	4 %	2 %
Grado 4	>10.0 X ULN	1 %	3 %
Fosfatasa alcalina			
Grado 2	>2.5 a ≤5.0 X ULN	1 %	1 %
Grado 3	>5.0 a ≤10.0 X ULN	0 %	<1 %
Grado 4	>10.0 X ULN	0 %	0 %
Hiperbilirrubinemia			
Grado 2	>1.5 a ≤2.5 X ULN	<1 %	5 %
Grado 3	>2.5 a ≤5.0 X ULN	<1 %	<1 %
Grado 4	>5.0 X ULN	0 %	0 %

Tabla 7: Anormalidades de análisis de laboratorio de grado 2 a grado 4 observadas en sujetos adultos infectados con VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo^a (continuación)

Término preferido del parámetro de laboratorio, %	Límite	Ensayo aleatorizado TMC114-C211	
		PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg por día + TDF/FTC
Triglicéridos			
Grado 2	5.65–8.48 mmol/l 500–750 mg/dl	3 %	10 %
Grado 3	8.49–13.56 mmol/l 751–1200 mg/dl	2 %	5 %
Grado 4	>13.56 mmol/l >1200 mg/dl	1 %	1 %
Colesterol total			
Grado 2	6.20–7.77 mmol/l 240–300 mg/dl	23 %	27 %
Grado 3	>7.77 mmol/l >300 mg/dl	1 %	5 %
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad			
Grado 2	4.13–4.90 mmol/l 160–190 mg/dl	14 %	12 %
Grado 3	≥4.91 mmol/l ≥191 mg/dl	9 %	6 %
Niveles elevados de glucosa			
Grado 2	6.95–13.88 mmol/l 126–250 mg/dl	11 %	10 %
Grado 3	13.89–27.75 mmol/l 251–500 mg/dl	1 %	<1 %
Grado 4	>27.75 mmol/l >500 mg/dl	0 %	0 %
Lipasa pancreática			
Grado 2	>1.5 a ≤3.0 X ULN	3 %	2 %
Grado 3	>3.0 a ≤5.0 X ULN	<1 %	1 %
Grado 4	>5.0 X ULN	0 %	<1 %
Amilasa pancreática			
Grado 2	>1.5 a ≤2.0 X ULN	5 %	2 %
Grado 3	>2.0 a ≤5.0 X ULN	5 %	4 %
Grado 4	>5.0 X ULN	0 %	<1 %

N=cantidad total de sujetos por grupo de tratamiento; FTC=emtricitabina; TDF=fumarato de disoproxilo de tenofovir.

^a Los datos del grado 4 no se aplican en la escala de clasificación de la División del SIDA.

Adultos con tratamiento previo: TMC114-C214

La evaluación de seguridad se basa en todos los datos de seguridad del ensayo de fase 3 TMC114-C214, que compara PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en 595 sujetos adultos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo. La exposición media total de los sujetos en el grupo tratado con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y en el grupo tratado con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día fue de 80.7 y 76.4 semanas, respectivamente.

La mayoría de las RAM informadas durante el tratamiento con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día fueron de intensidad leve. Las RAM clínicas más comunes a PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (superior o igual a 5 %) de intensidad al menos moderada (superior o igual al grado 2) fueron diarrea, náuseas, sarpullido, dolor abdominal y vómitos. El 4.7 % de los sujetos en el grupo de PREZISTA/ritonavir suspendieron el tratamiento debido a las RAM.

Las RAM a PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día de intensidad al menos moderada (superior o igual al grado 2) en sujetos adultos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo se presentan en la Tabla 8 y en el texto que aparece debajo de la tabla.

Tabla 8: Reacciones adversas a medicamentos seleccionadas para PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día^a de intensidad al menos moderada (≥ grado 2) en ≥2 % de los sujetos adultos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo (ensayo TMC114-C214)

Clase de sistema de órganos, término preferido, %	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + OBR N=297
Trastornos gastrointestinales		
Distensión abdominal	2 %	<1 %
Dolor abdominal	6 %	3 %
Diarrea	14 %	20 %
Dispepsia	2 %	1 %
Náuseas	7 %	6 %
Vómitos	5 %	3 %
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Astenia	3 %	1 %
Fatiga	2 %	1 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	2 %	2 %
Diabetes mellitus	2 %	<1 %
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	3 %	3 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido	7 %	3 %

N=cantidad total de sujetos por grupo de tratamiento, OBR=régimen de antecedentes optimizado.

^a Se excluyen las anormalidades de análisis de laboratorio informadas como reacciones adversas a medicamentos.

Reacciones adversas menos comunes

Las RAM emergentes del tratamiento de intensidad al menos moderada (superior o igual al grado 2) que ocurrieron en menos del 2 % de los sujetos adultos con tratamiento antirretroviral previo que recibieron 600/100 mg de PREZISTA/ritonavir dos veces al día se enumeran a continuación por sistema corporal:

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, flatulencias

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: mialgia

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: prurito, urticaria

Anormalidades de análisis de laboratorio

En la Tabla 9, se presentan las anormalidades de análisis de laboratorio seleccionadas de grado 2 a grado 4 que representan un empeoramiento de los valores iniciales observados en sujetos adultos con tratamiento antirretroviral previo tratados con 600/100 mg de PREZISTA/ritonavir dos veces al día.

Tabla 9: Anormalidades de análisis de laboratorio de grado 2 a grado 4 observadas en sujetos adultos infectados con VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo^a (ensayo TMC114-C214)

Parámetro de laboratorio, %	Límite	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + OBR
Bioquímica			
Alanina aminotransferasa			
Grado 2	>2.5 a ≤5.0 X ULN	7 %	5 %
Grado 3	>5.0 a ≤10.0 X ULN	2 %	2 %
Grado 4	>10.0 X ULN	1 %	2 %
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	>2.5 a ≤5.0 X ULN	6 %	6 %
Grado 3	>5.0 a ≤10.0 X ULN	2 %	2 %
Grado 4	>10.0 X ULN	<1 %	2 %

Tabla 9: Anormalidades de análisis de laboratorio de grado 2 a grado 4 observadas en sujetos adultos infectados con VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo^a (ensayo TMC114-C214) (continuación)

Parámetro de laboratorio, %	Límite	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR	lopinavir/ ritonavir 400/100 mg dos veces al día + OBR
Fosfatasa alcalina			
Grado 2	>2.5 a ≤5.0 X ULN	<1 %	0 %
Grado 3	>5.0 a ≤10.0 X ULN	<1 %	<1 %
Grado 4	>10.0 X ULN	0 %	0 %
Hiperbilirrubinemia			
Grado 2	>1.5 a ≤2.5 X ULN	<1 %	2 %
Grado 3	>2.5 a ≤5.0 X ULN	<1 %	<1 %
Grado 4	>5.0 X ULN	<1 %	0 %
Triglicéridos			
Grado 2	5.65–8.48 mmol/l 500–750 mg/dl	10 %	11 %
Grado 3	8.49–13.56 mmol/l 751–1200 mg/dl	7 %	10 %
Grado 4	>13.56 mmol/l >1200 mg/dl	3 %	6 %
Colesterol total			
Grado 2	6.20–7.77 mmol/l 240–300 mg/dl	25 %	23 %
Grado 3	>7.77 mmol/l >300 mg/dl	10 %	14 %
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad			
Grado 2	4.13–4.90 mmol/l 160–190 mg/dl	14 %	14 %
Grado 3	≥4.91 mmol/l ≥191 mg/dl	8 %	9 %
Niveles elevados de glucosa			
Grado 2	6.95–13.88 mmol/l 126–250 mg/dl	10 %	11 %
Grado 3	13.89–27.75 mmol/l 251–500 mg/dl	1 %	<1 %
Grado 4	>27.75 mmol/l >500 mg/dl	<1 %	0 %
Lipasa pancreática			
Grado 2	>1.5 a ≤3.0 X ULN	3 %	4 %
Grado 3	>3.0 a ≤5.0 X ULN	2 %	<1 %
Grado 4	>5.0 X ULN	<1 %	0 %
Amilasa pancreática			
Grado 2	>1.5 a ≤2.0 X ULN	6 %	7 %
Grado 3	>2.0 a ≤5.0 X ULN	7 %	3 %
Grado 4	>5.0 X ULN	0 %	0 %

N=cantidad total de sujetos por grupo de tratamiento, OBR=régimen de antecedentes optimizado.

^a Los datos del grado 4 no se aplican en la escala de clasificación de la División del SIDA.

RAM graves

Las siguientes reacciones adversas graves de intensidad al menos moderada (superior o igual a grado 2) ocurrieron en los ensayos de fase 2b y fase 3 con PREZISTA/ritonavir: dolor abdominal, hepatitis aguda, pancreatitis aguda, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, aumento de enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síndrome de reconstitución inmunitaria, aumento de lipoproteínas de baja densidad, náuseas, aumento de enzimas pancreáticas, sarpullido, síndrome de Stevens-Johnson y vómitos.

Pacientes con coinfección por virus de hepatitis B o C

En los sujetos coinfectados por virus de hepatitis B o C que recibían PREZISTA/ritonavir, la incidencia de eventos adversos y anormalidades de química clínica no fue mayor que en los sujetos que recibían PREZISTA/ritonavir y que no tenían coinfección, excepto por el aumento en las enzimas hepáticas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]. La exposición farmacocinética en los sujetos coinfectados fue comparable a la de los sujetos sin coinfección.

Experiencia en ensayos clínicos: pacientes pediátricos

Se ha estudiado el PREZISTA/ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales en 3 ensayos de fase 2: TMC114-C212, en el que se incluyeron 80 sujetos pediátricos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo de 6 a menos de 18 años de edad y peso mínimo de 20 kg, TMC114-C228, en el que se incluyeron 21 sujetos pediátricos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo de 3 a menos de 6 años de edad y peso mínimo de 10 kg, y TMC114-C230, en el que se incluyeron 12 sujetos pediátricos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo de 12 a menos de 18 años de edad y con un peso mínimo de 40 kg. En los ensayos TMC114-C212 y C228 se evaluó las dosis de PREZISTA/ritonavir dos veces al día y en el ensayo TMC114-C230 se evaluó la dosis de PREZISTA/ritonavir una vez al día [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.4) y *Estudios clínicos* (14.4)].

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las RAM en los sujetos pediátricos fueron similares a lo observado en adultos.

TMC114-C212

Las RAM clínicas a PREZISTA/ritonavir (todos los grados, incidencia mayor o igual al 3 %), fueron vómitos (13 %), diarrea (11 %), dolor abdominal (10 %), dolor de cabeza (9 %), sarpullido (5 %), náuseas (4 %) y fatiga (3 %).

Las anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 fueron el aumento de ALT (grado 3: 3 %; grado 4: 1 %), aumento de AST (grado 3: 1 %), aumento de amilasa pancreática (grado 3: 4 %, grado 4: 1 %), aumento de lipasa pancreática (grado 3: 1 %), aumento de colesterol total (grado 3: 1 %) y aumento de LDL (grado 3: 3 %).

TMC114-C228

Las RAM clínicas a PREZISTA/ritonavir (todos los grados, mayor o igual al 5 %), fueron diarrea (24 %), vómitos (19 %), sarpullido (19 %), dolor abdominal (5 %) y anorexia (5 %).

No hubo anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 que fueran consideradas RAM en este ensayo.

TMC114-C230

Las RAM clínicas a PREZISTA/ritonavir (todos los grados, mayor o igual al 3 %), fueron vómitos (33 %), náuseas (25 %), diarrea (16.7 %), dolor abdominal (8.3 %), disminución del apetito (8.3 %), prurito (8.3 %) y sarpullido (8.3 %).

No hubo anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 que fueran consideradas RAM en este ensayo.

6.2 Experiencia en poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de PREZISTA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible hacer un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

Trastornos nutricionales y del metabolismo: redistribución de grasa corporal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rabdomiólisis (asociada con la coadministración con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y PREZISTA/ritonavir).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda y sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Trastornos renales y urinarios: nefropatía por cristales, cristaluria.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Potencial de PREZISTA/ritonavir para afectar a otros medicamentos

PREZISTA administrado conjuntamente con ritonavir es un inhibidor de CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La coadministración de PREZISTA y ritonavir con medicamentos que son metabolizados principalmente por CYP3A y CYP2D6 o son transportados por P-gp puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y los eventos adversos. PREZISTA administrado conjuntamente con ritonavir y con medicamentos que tienen metabolitos activos formados por CYP3A puede dar lugar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos, lo que puede generar la pérdida de su efecto terapéutico (consulte la Tabla 10).

7.2 Potencial de otros medicamentos para afectar al darunavir

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Los datos *in vitro* indican que darunavir puede ser un sustrato de la P-gp. Es de esperarse que los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A aumenten la eliminación de darunavir

y ritonavir, reduciendo las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. La coadministración de darunavir y ritonavir con otros medicamentos que inhiben la CYP3A o P-gp puede reducir la eliminación de darunavir y ritonavir y resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir (consulte la Tabla 10).

7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

En la Tabla 10, se presentan las recomendaciones posológicas como resultado de las interacciones farmacológicas con PREZISTA/ritonavir. Estas recomendaciones se basan en estudios de interacción farmacológica o en interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y la posibilidad de eventos adversos graves o pérdida de eficacia. La tabla incluye ejemplos de interacciones potencialmente significativas, pero no es exhaustiva [consulte *Contraindicaciones (4)* y *Farmacología clínica (12.3)*] y, por lo tanto, debe consultarse la etiqueta de cada medicamento que es administrado de manera concomitante con PREZISTA/ritonavir para obtener información relacionada con la ruta metabólica, las vías de interacción, los posibles riesgos y las acciones específicas que se tomarán con respecto a la administración concomitante.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista
(consulte *Contraindicaciones (4)* para ver una lista de ejemplos de los medicamentos contraindicados)
[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16]

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1: inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI)		
didanosina	↔ darunavir ↔ didanosina	La didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas después de PREZISTA/ritonavir (que se administran con alimentos).
Agentes antivirales contra el VIH-1: Inhibidores de la proteasa (IP) del VIH		
indinavir (El tratamiento de referencia de indinavir fue indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día).	↑ darunavir ↑ indinavir	No se ha establecido la dosis apropiada de indinavir en combinación con PREZISTA/ritonavir.
lopinavir/ritonavir	↓ darunavir ↔ lopinavir	No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de lopinavir/ritonavir y PREZISTA, con o sin ritonavir.
saquinavir	↓ darunavir ↔ saquinavir	No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de saquinavir y PREZISTA, con o sin ritonavir.
Otros inhibidores de la proteasa del VIH, excepto atazanavir [consulte <i>Interacciones farmacológicas (7.4)</i>]		Como no se ha estudiado la coadministración con PREZISTA/ritonavir, no se recomienda.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista
(consulte *Contraindicaciones (4)* para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16] (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1: Antagonistas del correceptor CCR5		
maraviroc	↑ maraviroc	Al usarse en combinación con PREZISTA/ritonavir, la dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día.
Otros agentes Antagonista de los receptores alfa 1 adrenérgicos: alfuzosina	↑ alfuzosina	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales, tales como hipotensión.
Antibacteriano: claritromicina	↔ darunavir ↑ claritromicina	No se requiere ajuste de dosis de la combinación para los pacientes con función renal normal. Deberán considerarse los siguientes ajustes de dosis para la coadministración de claritromicina y PREZISTA/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal: • Para los sujetos con depuración de creatinina (CLcr) de 30-60 ml/min, la dosis de claritromicina deberá reducirse en un 50 %. • Para sujetos con CLcr <30 ml/min, la dosis de claritromicina deberá reducirse en un 75 %.
Anticoagulantes: Anticoagulantes orales directos (DOAC) apixabán	↑ apixabán	Debido al posible aumento del riesgo de hemorragia, las recomendaciones posológicas para la coadministración de apixabán con PREZISTA/ritonavir dependen de la dosis de apixabán. Consulte las instrucciones de dosis de apixabán para su coadministración con inhibidores potentes de CYP3A y P-gp en la información de prescripción de apixabán.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte **Contraindicaciones (4)** para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16] (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
rivaroxabán	↑ rivaroxabán	No se recomienda la coadministración de PREZISTA/ritonavir con rivaroxabán porque puede aumentar el riesgo de hemorragia.
etexilato de dabigatrán edoxabán	↑ dabigatrán ↑ edoxabán	Consulte la información de prescripción de etexilato de dabigatrán o edoxabán para obtener recomendaciones sobre la coadministración. Las recomendaciones específicas se basan en la indicación, la función renal y el efecto de los inhibidores de P-gp coadministrados sobre la concentración de dabigatrán o edoxabán. Se recomienda el control clínico cuando se coadministra con PREZISTA/ritonavir un anticoagulante oral directo (DOAC) no afectado por CYP3A4 pero transportado por P-gp, incluido el etexilato de dabigatrán y el edoxabán.
Otros anticoagulantes warfarina	↓ warfarina ↔ darunavir	Las concentraciones de warfarina disminuyen al administrarse conjuntamente con PREZISTA/ritonavir. Se recomienda monitorear el cociente internacional normalizado (INR) al combinar warfarina con PREZISTA/ritonavir.
Anticonvulsivos: carbamazepina	↔ darunavir ↑ carbamazepina	No es necesario ajustar la dosis de PREZISTA/ritonavir o de carbamazepina al iniciar la coadministración con PREZISTA/ritonavir y carbamazepina. Se recomienda un control clínico de las concentraciones de carbamazepina y el ajuste de la dosis para obtener la respuesta clínica deseada.
clonazepam	↑ clonazepam	Se recomienda realizar un control clínico de los anticonvulsivos que son metabolizados por CYP3A.
fenobarbital, fenitoína	↔ darunavir ↓ fenitoína ↓ fenobarbital	Deben controlarse los niveles de fenitoína y fenobarbital cuando se los administra conjuntamente con PREZISTA/ritonavir.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte **Contraindicaciones (4)** para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16] (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI): paroxetina, sertralina	↓ paroxetina ↓ sertralina	Si se comienza a administrar sertralina o paroxetina en pacientes que reciben PREZISTA/ritonavir, se recomienda un ajuste de la dosis del SSRI con base en una evaluación clínica de la respuesta al antidepresivo. Realice un monitoreo de la respuesta al antidepresivo en los pacientes con una dosis estable de sertralina o paroxetina que inicien el tratamiento con PREZISTA/ritonavir.
Antidepresivos tricíclicos (TCA): amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina	↑ amitriptilina ↑ desipramina ↑ imipramina ↑ nortriptilina	Use una dosis más baja de antidepresivos tricíclicos y trazodona debido al posible aumento de los eventos adversos como náuseas, mareos, hipotensión y síncope.
Otro: trazodona	↑ trazodona	
Antifúngicos: itraconazol, isavuconazol, ketoconazol, posaconazol	↑ darunavir ↑ itraconazol ↑ isavuconazol ↑ ketoconazol ↔ posaconazol	Controle el aumento de eventos adversos antifúngicos o de PREZISTA/ritonavir con el uso concomitante de estos antifúngicos. Cuando se requiera la coadministración, la dosis diaria de ketoconazol o itraconazol no deberá exceder los 200 mg con vigilancia del aumento de eventos adversos antifúngicos.
voriconazol	↓ voriconazol	No se recomienda el uso de voriconazol en pacientes que reciben PREZISTA/ritonavir, a menos que una evaluación que compare la relación beneficio-riesgo prevista justifique el uso de voriconazol.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte **Contraindicaciones (4)** para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16] (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Prevención de la gota: colchicina	↑ colchicina	La coadministración está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática debido a la posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales. <u>Para pacientes sin insuficiencia hepática o renal:</u> • <u>Tratamiento de episodios de gota, coadministración de colchicina en pacientes tratados con PREZISTA/ritonavir:</u> 0.6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguidos por 0.3 mg (media comprimido) 1 hora después. El ciclo del tratamiento debe repetirse no antes de los 3 días. • <u>Profilaxis de episodios de gota, coadministración de colchicina en pacientes tratados con PREZISTA/ritonavir:</u> Si el régimen original era 0.6 mg dos veces al día, el régimen debería ajustarse a 0.3 mg una vez al día. Si el tratamiento original era 0.6 mg una vez al día, debería ajustarse a 0.3 mg día por medio. • <u>Tratamiento de fiebre mediterránea familiar, coadministración de colchicina en pacientes tratados con PREZISTA/ritonavir:</u> dosis diaria máxima de 0.6 mg (puede darse como 0.3 mg dos veces al día).
Antipalúdico: arteméter/ lumefantrina	↓ arteméter ↓ dihidroartemisinina ↑ lumefantrina ↔ darunavir	La combinación de PREZISTA/ritonavir y arteméter/lumefantrina puede utilizarse sin ajustes de dosis. Sin embargo, la combinación debe utilizarse con precaución, ya que una mayor exposición a la lumefantrina puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte **Contraindicaciones (4)** para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16] (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Antimicrobacterianos: rifampina	↓ darunavir	La coadministración está contraindicada debido a la posible pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencias.
rifabutina (El tratamiento de referencia para la rifabutina era de 300 mg una vez al día).	↑ darunavir ↑ rifabutina ↑ 25- <i>O</i> -desacetilrifabutina	Se recomienda reducir la dosis de rifabutina en al menos un 75 % de la dosis habitual (300 mg una vez al día) (es decir, una dosis máxima de 150 mg cada dos días). Se garantiza un mayor control de eventos adversos en los pacientes que reciben esta combinación y tal vez sea necesaria una reducción adicional en la dosis de rifabutina.
rifapentina	↓ darunavir	No se recomienda la coadministración de PREZISTA/ritonavir con rifapentina.
Antineoplásicos: dasatinib, nilotinib	↑ antineoplásicos	Es posible que sea necesario disminuir la dosis o realizar un ajuste del intervalo de la dosis de dasatinib y nilotinib en los pacientes. Consulte la información de prescripción de dasatinib y nilotinib para obtener las instrucciones posológicas.
vinblastina, vincristina		Para la vincristina y la vinblastina, se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento antirretroviral que contiene ritonavir en pacientes que desarrollan efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales importantes cuando se les administra PREZISTA/ritonavir de manera concurrente con vincristina o vinblastina. Si el tratamiento antirretroviral se debe suspender durante un período prolongado, considere iniciar un tratamiento revisado que no incluya un inhibidor de CYP3A o P-gp.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte Contraindicaciones (4) para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

(consulte Farmacología clínica (12.3) para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16/ (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Antipsicóticos: lurasidona	↑ lurasidona	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales.
pimozida	↑ pimozida	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
quetiapina	↑ quetiapina	<u>Inicio de tratamiento con PREZISTA y ritonavir en pacientes que toman quetiapina:</u> considere una terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en la exposición a quetiapina. Si se necesita coadministración, reduzca la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y controle las reacciones adversas asociadas con la quetiapina. Consulte la información de prescripción de la quetiapina para obtener recomendaciones sobre el control de las reacciones adversas.
por ejemplo, perfenazina, risperidona, tioridazina	↑ antipsicóticos	<u>Inicio de tratamiento con quetiapina en pacientes que toman PREZISTA con ritonavir:</u> consulte la información de prescripción de la quetiapina para conocer la dosis inicial y el ajuste de la dosis de quetiapina. Quizás sea necesario una disminución en la dosis de antipsicóticos que se metabolizan por CYP3A o CYP2D6 cuando se administran conjuntamente con PREZISTA/ritonavir.
β-bloqueadores: por ejemplo, carvedilol, metoprolol, timolol	↑ betabloqueantes	Se recomienda realizar un control clínico a los pacientes. Puede requerirse una reducción en la dosis de estos medicamentos al administrarse conjuntamente con PREZISTA/ritonavir y debe considerarse una dosis más baja de betabloqueantes.
Bloqueadores de los canales de calcio: amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamilo	↑ bloqueadores de los canales de calcio	Se recomienda realizar un control clínico a los pacientes.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte Contraindicaciones (4) para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

(consulte Farmacología clínica (12.3) para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16/ (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Trastornos cardíacos: ranolazina, ivabradina	↑ ranolazina ↑ ivabradina	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales.
dronedarona	↑ dronedarona	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Otros antiarrítmicos por ejemplo, amiodarona, bepridil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémica), mexiletino, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica, de ser posible, de los antiarrítmicos cuando se los administra conjuntamente con PREZISTA/ritonavir.
digoxina	↑ digoxina	Inicialmente deberá prescribirse la dosis más baja de digoxina. Se deben monitorear las concentraciones séricas de digoxina y usarse para el ajuste de la dosis de digoxina a fin de obtener el efecto clínico deseado.
Corticosteroides: dexametasona (sistémica)	↓ darunavir	La coadministración de PREZISTA/ritonavir con dexametasona sistémica u otros corticosteroides sistémicos inductores de CYP3A puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a darunavir. Considere corticosteroides alternativos.
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A: por ejemplo, betametasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, triamcinolona	↑ corticosteroides	La coadministración con corticosteroides (todas las vías de administración) cuya exposición aumenta significativamente con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar el riesgo de desarrollar síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Se deben considerar los corticosteroides alternativos, entre los que se incluyen beclometasona, prednisona y prednisolona (para los cuales la farmacocinética y la farmacodinámica se ven menos afectadas por los inhibidores potentes de CYP3A en relación con otros esteroides), especialmente para el uso a largo plazo.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte *Contraindicaciones (4)* para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16] (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Antagonista del receptor de endotelina: bosentán	↑ bosentán	<u>Administración conjunta de bosentán en pacientes tratados con PREZISTA/ritonavir:</u> en pacientes que han recibido PREZISTA/ritonavir durante al menos 10 días, inicie el tratamiento con bosentán a 62.5 mg una vez al día o cada dos días, dependiendo de la tolerancia individual. <u>Administración conjunta de PREZISTA/ritonavir en pacientes tratados que toman bosentán:</u> Suspenda el uso de bosentán al menos 36 horas antes de iniciar la administración de PREZISTA/ritonavir. Después de un período mínimo de 10 días posteriores al inicio de la administración de PREZISTA/ritonavir, reanude la administración de bosentán a 62.5 mg una vez al día o cada dos días, dependiendo de la tolerancia individual.
Derivados de cornezuelo: por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	↑ derivados de cornezuelo	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como toxicidad de cornezuelo aguda caracterizada por vasoespasmio periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Virus de la hepatitis C (VHC): <u>Antivirales de acción directa:</u> elbasvir/ grazoprevir	↑ elbasvir/grazoprevir	La coadministración está contraindicada debido al posible aumento de riesgo de elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT).
glecaprevir/ pibrentasvir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la coadministración de PREZISTA/ritonavir con glecaprevir/pibrentasvir.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte *Contraindicaciones (4)* para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16] (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Productos a base de hierbas: hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ darunavir	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de causar concentraciones plasmáticas reducidas de darunavir, lo que puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol, noretindrona, drospirenona	↓ etinilestradiol ↓ noretindrona drospirenona: efectos desconocidos	Se recomienda un método anticonceptivo alternativo eficaz (no hormonal) o un método anticonceptivo de barrera [consulte <i>Uso en poblaciones específicas (8.3)</i>]. Para la coadministración con drospirenona, se recomienda hacer un control clínico debido al potencial de desarrollo de hiperpotasemia. No hay datos disponibles para hacer recomendaciones sobre la coadministración con otros anticonceptivos hormonales.
Inmunosupresores: por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	↑ inmunosupresores	Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica del agente inmunosupresor al administrarse conjuntamente con PREZISTA/ritonavir. No se recomienda la coadministración de everolimus y PREZISTA/ritonavir.
Inmunosupresor/neoplásico: everolimus irinotecán		Interrumpa el tratamiento con PREZISTA/ritonavir al menos 1 semana antes de comenzar el tratamiento con irinotecán. No administre PREZISTA/ritonavir con irinotecán a menos que no existan alternativas terapéuticas.
Agonista beta inhalado: salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración de salmeterol y PREZISTA/ritonavir. La combinación puede aumentar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluso prolongación de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte **Contraindicaciones (4)** para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16] (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes modificadores de lípidos: inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina Otros agentes modificadores de lípidos: lomitapida	 ↑ lovastatina ↑ simvastatina ↑ Inhibidores de la HMG-CoA reductasa ↑ lomitapida	 Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves como miopatía e incluso rabdomiólisis. La coadministración de PREZISTA/ritonavir con inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede provocar eventos adversos como miopatía. Ajuste con cuidado la dosis de atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina y utilice la dosis mínima necesaria mientras controla los eventos adversos. No exceda los 20 mg/día de atorvastatina. La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento notable de las transaminasas.
Analgésicos opiáceos metabolizados por CYP3A: por ejemplo, fentanilo, oxicodona	 ↑ fentanilo ↑ oxicodona	 Con la coadministración, se recomienda hacer un control minucioso de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas asociados con los analgésicos opiáceos metabolizados por CYP3A (incluso depresión respiratoria potencialmente mortal).
tramadol	↑ tramadol	Quizás sea necesario disminuir la dosis de tramadol con el uso concomitante.
Analgésicos opiáceos/ tratamiento de la dependencia de opiáceos: buprenorfina, buprenorfina/ naloxona	 ↔ buprenorfina, naloxona ↑ norbuprenorfina (metabolito)	 No se requiere ajuste de dosis para buprenorfina o buprenorfina/naloxona con la administración concurrente de PREZISTA/ritonavir. Se recomienda el monitoreo clínico si se administran conjuntamente PREZISTA/ritonavir y buprenorfina o buprenorfina/naloxona.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte **Contraindicaciones (4)** para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16] (continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
metadona	↓ metadona	No se requiere un ajuste de la dosis de metadona al iniciar la coadministración de PREZISTA/ritonavir. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de metadona durante la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.
Antagonista de opiáceos naloxegol	↑ naloxegol	La coadministración de PREZISTA/ritonavir y naloxegol está contraindicada debido a la posibilidad de precipitar los síntomas de abstinencia de opiáceos.
Inhibidores de PDE-5: por ejemplo, avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ Inhibidores de PDE-5 (solamente se ha estudiado el uso de sildenafil con dosis usadas para el tratamiento de la disfunción eréctil con PREZISTA/ritonavir)	La coadministración con PREZISTA/ritonavir puede causar un aumento en los eventos adversos asociados con el inhibidor de PDE-5, incluso hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo. <u>Uso de inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar (PAH):</u> La coadministración con sildenafil utilizado para PAH está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones adversas asociadas al sildenafil (entre ellas, trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafil con PREZISTA/ritonavir: • <u>Administración conjunta de tadalafil en pacientes que reciben PREZISTA/ritonavir:</u> En los pacientes que reciben PREZISTA/ritonavir durante al menos una semana, inicie el tratamiento con tadalafil a 20 mg una vez al día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual. • <u>Administración conjunta de PREZISTA/ritonavir en pacientes que toman tadalafil:</u> Evite el uso de tadalafil durante el inicio del tratamiento con PREZISTA/ritonavir. Suspenda el tadalafil al menos 24 horas antes de comenzar a administrar PREZISTA/ritonavir. Después de haber transcurrido, como mínimo, una semana desde el inicio de PREZISTA/ritonavir, reanude el uso de tadalafil en una dosis de 20 mg una vez al día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte **Contraindicaciones (4)** para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16]/(continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
		<u>Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil:</u> Puede usarse sildenafil en dosis única que no exceda los 25 mg en 48 horas, vardenafil en dosis única que no exceda los 2.5 mg en 72 horas, o tadalafil en dosis única que no exceda los 10 mg en 72 horas, con mayor monitoreo de eventos adversos asociados al inhibidor de PDE-5. No se recomienda la coadministración de PREZISTA/ritonavir y avanafil.
Inhibidor de agregación plaquetaria: ticagrelor	↑ ticagrelor	No se recomienda la coadministración de PREZISTA/ritonavir y ticagrelor.
clopidogrel	↓ metabolito activo de clopidogrel	No se recomienda la coadministración de PREZISTA/ritonavir y clopidogrel debido a la posible reducción de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.
prasugrel	↔ metabolito activo de prasugrel	No es necesario un ajuste de dosis cuando el prasugrel se administra conjuntamente con PREZISTA/ritonavir.
Inhibidor de la bomba de protones: omeprazol	↓ omeprazol ↔ darunavir	Cuando se administra conjuntamente omeprazol con PREZISTA/ritonavir, controle a los pacientes para detectar una disminución en la eficacia del omeprazol. Considere aumentar la dosis de omeprazol en pacientes cuyos síntomas no estén bien controlados; evite el uso de más de 40 mg al día de omeprazol.
Sedantes/hipnóticos: midazolam, triazolam administrados por vía oral	↑ midazolam ↑ triazolam	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria. El triazolam y el midazolam administrados por vía oral son ampliamente metabolizados por CYP3A. La coadministración de triazolam o midazolam por vía oral con PREZISTA puede causar aumentos grandes en las concentraciones de estas benzodiazepinas.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el tratamiento según los estudios de interacciones farmacológicas o en la interacción prevista

(consulte **Contraindicaciones (4)** para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados)

[consulte *Farmacología clínica (12.3)* para ver la magnitud de interacción, Tablas 15 y 16]/(continuación)

Clase de medicamento concomitante Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto en la concentración de darunavir o del medicamento concomitante	Comentario clínico
metabolizados por CYP3A por ejemplo, buspirona, diazepam, estazolam, zolpidem	↑ sedantes/hipnóticos	Se recomienda ajustar la dosis cuando se administra conjuntamente PREZISTA/ritonavir con sedantes/hipnóticos metabolizados por CYP3A y se debe considerar una dosis más baja de sedantes/hipnóticos con un control de eventos adversos.
midazolam administrado por vía parenteral		La coadministración de midazolam por vía parenteral debería realizarse en un entorno que garantice el monitoreo clínico estricto y el tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Debe considerarse la reducción de la dosis de midazolam, en especial si se administra más de una dosis única de midazolam.
Antiespasmódicos urinarios fesoterodina	↑ fesoterodina	Cuando se administre conjuntamente fesoterodina con PREZISTA/ritonavir, no se debe superar una dosis de fesoterodina de 4 mg una vez al día.
solifenacina	↑ solifenacina	Cuando se administre conjuntamente solifenacina junto con PREZISTA/ritonavir, no se debe superar una dosis de solifenacina de 5 mg una vez al día.

7.4 Medicamentos sin interacciones de importancia clínica con PREZISTA

No se recomiendan ajustes de dosis cuando PREZISTA/ritonavir se administra conjuntamente con los siguientes medicamentos: atazanavir, dolutegravir, efavirenz, etravirina, nevirapina, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (abacavir, emtricitabina, emtricitabina/tenofovir alafenamida, lamivudina, estavudina, fumarato de disoproxil de tenofovir, zidovudina), pitavastatina, raltegravir, ranitidina o rilpivirina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a PREZISTA durante este. Se alienta a los proveedores de atención médica a registrar a sus pacientes en el Registro de embarazos con antirretrovirales (APR) llamando al 1-800-258-4263.

Resumen de los riesgos

Los datos prospectivos del APR sobre embarazos no son suficientes para evaluar adecuadamente el riesgo de defectos congénitos o aborto espontáneo. Los datos disponibles del APR no muestran diferencias estadísticamente significativas en el riesgo general de defectos congénitos importantes para darunavir en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos importantes del 2.7 % en la población de referencia de los EE. UU. del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (MACDP) [consulte *Datos*].

La tasa de abortos espontáneos no se informa en el APR. La tasa de base estimada de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de Estados Unidos es del 15 % al 20 %. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada.

En los estudios en animales no se reveló evidencia de toxicidad en el desarrollo. Las exposiciones (en función del área bajo la curva de concentración, AUC) fueron 3 veces más altas en ratas, mientras que en ratones y conejos, las exposiciones fueron más bajas (menos de 1 vez) que las exposiciones en humanos a la dosis diaria recomendada [consulte Datos].

Consideraciones clínicas

La dosis recomendada en pacientes embarazadas es de 600 mg de PREZISTA administrados con 100 mg de ritonavir dos veces al día con alimentos.

La dosis de 800 mg de PREZISTA tomados con 100 mg de ritonavir una vez al día solo debe considerarse en ciertas pacientes embarazadas que ya están con un tratamiento estable de 800 mg de PREZISTA con 100 mg de ritonavir una vez al día antes del embarazo, están virológicamente suprimidas (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml), y en quienes un cambio a 600 mg de PREZISTA con 100 mg de ritonavir dos veces al día puede comprometer la tolerabilidad o el cumplimiento [consulte Posología y forma de administración (2.4) y Farmacología clínica (12.3)].

Datos

Datos en seres humanos

Se evaluó PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dos veces al día u 800/100 mg una vez al día) en combinación con un régimen de base en un ensayo clínico de 36 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre y en el posparto. Se inscribieron dieciocho sujetos en cada grupo de tratamiento BID y QD. Veintinueve sujetos completaron el ensayo durante el período posparto (6 a 12 semanas después del parto) y 7 sujetos interrumpieron el ensayo antes de la finalización, 5 sujetos en el grupo BID y 2 sujetos en el grupo QD.

Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición a darunavir y ritonavir como parte de un tratamiento antirretroviral fue menor durante el embarazo en comparación con el posparto (6 a 12 semanas). La reducción en la exposición durante el embarazo fue mayor con la dosis de una vez al día en comparación con el tratamiento de dos veces al día [consulte Farmacología clínica (12.3)].

Se preservó la respuesta virológica. En el grupo BID, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 <50 copias/ml fue del 39 % (7/18) en los valores iniciales, del 61 % (11/18) durante la visita del tercer trimestre y del 61 % (11/18) durante la visita posparto de 6 a 12 semanas. Los resultados virológicos durante la visita del tercer trimestre mostraron que el 11 % (2/18) de los sujetos tenía ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml y no se obtuvieron resultados de 5 sujetos (1 sujeto lo interrumpió prematuramente debido a falla virológica). En el grupo QD, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 <50 copias/ml fue del 61 % (11/18) en los valores iniciales, 83 % (15/18) durante la visita del tercer trimestre y 78 % (14/18) durante la visita posparto de 6 a 12 semanas. Los resultados virológicos durante la visita del tercer trimestre de ninguno de los sujetos mostraron ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml y no se obtuvieron resultados de 3 sujetos (1 sujeto lo interrumpió prematuramente debido a falla virológica).

PREZISTA/ritonavir se toleró bien durante el embarazo y el posparto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad de relevancia clínica en comparación con el perfil de seguridad conocido de PREZISTA/ritonavir en adultos infectados por VIH-1.

Entre los 31 bebés con datos de resultados de la prueba del VIH disponibles, nacidos de 31 mujeres embarazadas infectadas por VIH que completaron el ensayo hasta el parto o el posparto, todos tuvieron resultados negativos para el VIH-1 en el momento del parto y hasta las 16 semanas después del parto. Los 31 bebés recibieron tratamiento profiláctico antirretroviral con zidovudina.

Sobre la base de informes prospectivos al APR de más de 980 exposiciones a regímenes que contienen darunavir durante embarazos que resultaron en nacimientos vivos (incluidos más de 660 expuestos en el primer trimestre y más de 320 expuestos en el segundo/tercer trimestre), la prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 3.6 % (IC del 95 %: 2.3 % al 5.3 %) con exposición durante el primer trimestre a regímenes que contienen darunavir y 2.5 % (IC del 95 %: 1.1 % al 4.8 %) con exposición a tratamientos que contienen darunavir durante el segundo/tercer trimestre.

Datos en animales

Los estudios de reproducción realizados con darunavir no han mostrado embriotoxicidad o teratogenicidad en ratones (en dosis de hasta 1000 mg/kg desde el día de gestación (GD) 6 al 15 con darunavir solo) y en ratas (en dosis de hasta 1000 mg/kg desde el GD 7 al 19 en presencia o ausencia de ritonavir), al igual que en conejos (en dosis de hasta 1000 mg/kg/día desde el GD 8 al 20 con darunavir solo). En estos estudios, las exposiciones al darunavir (según el AUC) fueron mayores en ratas (3 veces), mientras que en ratones y conejos fueron menores (menos de 1 vez), en comparación con aquellas obtenidas en humanos con la dosis clínica recomendada para darunavir reforzado con ritonavir.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH.

No existen datos sobre la presencia de darunavir en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Darunavir está presente en la leche de las ratas lactantes [consulte Datos]. Debido al potencial de (1) transmisión del VIH (en bebés VIH negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH positivos) y (3) reacciones adversas graves en bebés lactantes, informe a las madres que no deben amamantar si están recibiendo PREZISTA [consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)].

Datos

Datos en animales

Los estudios en ratas (con darunavir solo o con ritonavir) han demostrado que darunavir se excreta en la leche. En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso corporal de las crías debido a la exposición de estas a sustancias farmacológicas a través de la leche.

Las exposiciones maternas plasmáticas máximas alcanzadas con darunavir (hasta 1000 mg/kg/día con ritonavir) fueron de aproximadamente el 50 % de aquellas obtenidas en seres humanos a la dosis clínica recomendada con ritonavir.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Anticoncepción

El uso de PREZISTA puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados y la píldora de progestina sola. Aconseje a las pacientes que utilicen un método anticonceptivo alternativo (no hormonal) eficaz o que agreguen un método anticonceptivo de barrera. Para la coadministración con drospirenona, se recomienda hacer un control clínico debido al potencial de desarrollo de hiperpotasemia [consulte Interacciones farmacológicas (7.3)].

8.4 Uso pediátrico

No se recomienda el uso de PREZISTA/ritonavir en pacientes pediátricos menores de 3 años debido a la toxicidad y la mortalidad observadas en ratas jóvenes que recibieron una dosis de darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los 23 a 26 días de edad [consulte Advertencias y precauciones (5.10), Uso en poblaciones específicas (8.1) y Farmacología clínica (12.3)].

Se evaluó la seguridad, el perfil farmacocinético y las respuestas inmunológicas y virológicas de PREZISTA/ritonavir administrados dos veces al día en sujetos pediátricos de 3 a menos de 18 años infectados por VIH-1 con tratamiento previo y con un peso mínimo de 10 kg. Se evaluó a estos sujetos en los ensayos clínicos TMC114-C212 (80 sujetos, de 6 a menos de 18 años) y TMC114-228 (21 sujetos, de 3 a menos de 6 años) [consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.4)]. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos en sujetos pediátricos fueron similares a lo observado en adultos [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Consulte Posología y forma de administración (2.5) para conocer las recomendaciones posológicas dos veces al día para sujetos pediátricos de 3 a menos de 18 años con peso mínimo de 10 kg.

En el ensayo clínico TMC114-C230, se evaluó la seguridad, el perfil farmacocinético y las respuestas virológica e inmunológica de PREZISTA/ritonavir administrados una vez al día en sujetos pediátricos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo de 12 a menos de 18 años (12 sujetos) [consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.4)]. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos en sujetos pediátricos fueron similares a lo observado en adultos [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Se derivaron recomendaciones de dosis de una vez al día para pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 años utilizando el modelo y la simulación farmacocinéticos poblacionales. Aunque no se realizó un ensayo pediátrico de dosis una vez al día de PREZISTA/ritonavir en niños menores de 12 años, hay suficientes datos de seguridad clínica para respaldar las exposiciones a PREZISTA previstas para las recomendaciones de dosis en este grupo etario [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Consulte Posología y forma de administración (2.5) para conocer las recomendaciones de dosis una vez al día para sujetos pediátricos de 3 a menos de 18 años con peso mínimo de 10 kg.

Datos de animales jóvenes

En un estudio de toxicidad juvenil en el que las ratas recibieron directamente darunavir (hasta 1000 mg/kg), se produjeron muertes desde el día 5 después del parto en niveles de exposición plasmáticos que oscilan entre 0.1 y 1.0 de los niveles de exposición en seres humanos. En un estudio de toxicología de 4 semanas en ratas, al iniciar la dosis en el día postnatal 23 (el equivalente humano de 2 a 3 años de edad), no se observaron muertes con una exposición plasmática (en combinación con ritonavir) de 2 veces los niveles de exposición plasmática en seres humanos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de PREZISTA no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si estos pacientes responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, se debe tener precaución en la administración y el monitoreo de PREZISTA en pacientes adultos mayores, en los que se presenta con mayor frecuencia una disminución en la función hepática, la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos [consulte Farmacología clínica (12.3)].

8.6 Insuficiencia hepática

No se necesita un ajuste de dosis de PREZISTA/ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos de farmacocinética ni de seguridad disponibles sobre el uso de PREZISTA/ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave. En consecuencia, no se recomienda usar PREZISTA/ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte Posología y forma de administración (2.6) y Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la farmacocinética del darunavir no se vio afectada de manera significativa en los sujetos infectados por VIH con insuficiencia renal moderada (CrCL entre 30 y 60 ml/min, n=20). No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes infectados por VIH-1 con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal; sin embargo, dado que la eliminación renal del darunavir es limitada, no se espera una reducción en la depuración corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Como el darunavir y el ritonavir están altamente unidos a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal [consulte Farmacología clínica (12.3)].

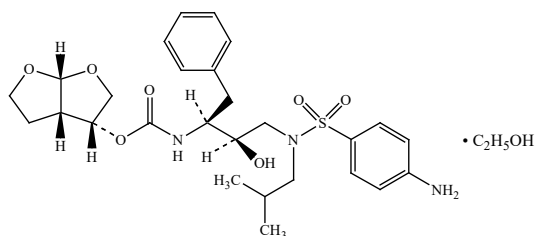
10 SOBREDOSIS

La experiencia en seres humanos de sobredosis aguda de PREZISTA/ritonavir es limitada. No hay un antídoto específico disponible para la sobredosis de PREZISTA. El tratamiento de la sobredosis de PREZISTA consiste en medidas de asistencia generales que incluyen el control de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Dado que PREZISTA se une fuertemente a proteínas, es poco probable que la diálisis sea útil para una eliminación significativa de la sustancia activa.

11 DESCRIPCIÓN

PREZISTA (darunavir) es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Los comprimidos y la suspensión oral de PREZISTA contienen el componente activo darunavir (presente como etanolato de darunavir) que tiene el siguiente nombre químico: [(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenil)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-ácido carbámico (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il éster monoetanolato. Su fórmula molecular es $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_5OH$ y su peso molecular es 593.73. El etanolato de darunavir tiene la siguiente fórmula estructural:



El etanolato de darunavir es un polvo de color blanco a blanquecino con una solubilidad aproximada de 0.15 mg por ml en agua a 20 °C.

PREZISTA® suspensión oral de 100 mg/ml está disponible como una suspensión opaca de color blanco a blanquecino para administración por vía oral.

Cada ml de la suspensión oral contiene 100 mg de darunavir (presente como etanolato de darunavir). Además, cada ml contiene los componentes inactivos ácido cítrico monohidratado, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidroxipropilcelulosa, sabor enmascarante, metilparabeno sódico, celulosa microcristalina, agua purificada, carboximetilcelulosa sódica, sabor a crema de fresa y sucralosa.

Los comprimidos de PREZISTA® de 75 mg están disponibles como comprimidos recubiertos de color blanco, con forma de cápsula, para administración por vía oral. Cada comprimido de 75 mg contiene 75 mg de darunavir (presente como etanolato de darunavir).

Los comprimidos de PREZISTA® de 150 mg están disponibles como comprimidos recubiertos de color blanco, con forma ovalada, para administración por vía oral. Cada comprimido de 150 mg contiene 150 mg de darunavir (presente como etanolato de darunavir).

Los comprimidos de PREZISTA® de 600 mg están disponibles como comprimidos recubiertos de color naranja, con forma ovalada, para administración por vía oral. Cada comprimido de 600 mg contiene 600 mg de darunavir (presente como etanolato de darunavir).

Los comprimidos de PREZISTA® de 800 mg están disponibles como comprimidos recubiertos de color rojo oscuro, con forma ovalada, para administración por vía oral. Cada comprimido de 800 mg contiene 800 mg de darunavir (presente como etanolato de darunavir).

Durante el almacenamiento, se puede producir la conversión parcial del etanolato a hidrato; sin embargo, esto no afecta la calidad o el rendimiento del producto. Cada comprimido también contiene los componentes inactivos dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. El comprimido de 800 mg también contiene hipromelosa. El recubrimiento de los comprimidos de 75 mg y 150 mg, OPADRY® de color blanco, contiene polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio. El recubrimiento del comprimido de 600 mg, OPADRY® de color naranja, contiene amarillo FD&C n.º 6, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio. El recubrimiento de película del comprimido de 800 mg, OPADRY® de color rojo oscuro, contiene óxido de hierro rojo, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

Todas las concentraciones de PREZISTA se expresan en función de la forma libre de darunavir.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Darunavir es un medicamento antiviral contra el VIH-1 [consulte Microbiología (12.4)].

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

En un estudio de QT/QTc minucioso en 40 sujetos sanos, dosis de PREZISTA/ritonavir de aproximadamente 1.33 veces la dosis máxima recomendada no afectaron el intervalo QT/QTc.

12.3 Farmacocinética

Farmacocinética en adultos

Información general

El darunavir es principalmente metabolizado por CYP3A. El ritonavir inhibe la CYP3A, aumentando así las concentraciones plasmáticas de darunavir. Al administrar una dosis única de PREZISTA 600 mg por vía oral en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día, hubo un incremento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica de darunavir. Por lo tanto, PREZISTA debe usarse únicamente en combinación con 100 mg de ritonavir para lograr exposiciones suficientes de darunavir.

Se ha evaluado la farmacocinética de darunavir, administrado conjuntamente con una dosis baja de ritonavir (100 mg) en voluntarios adultos sanos y en sujetos infectados por VIH-1. La tabla 11 muestra los datos estimativos farmacocinéticos poblacionales del darunavir después de la administración por vía oral de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (basado en el muestreo disperso de 285 pacientes en el ensayo TMC114-C214, 278 pacientes en el ensayo TMC114-C229 y 119 pacientes [datos integrados] en los ensayos TMC114-C202 y TMC114-C213) y PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día (basado en el muestreo disperso de 335 pacientes en el ensayo TMC114-C211 y 280 pacientes en el ensayo TMC114-C229) a pacientes infectados con VIH-1.

Tabla 11: Estimaciones farmacocinéticas poblacionales del darunavir con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día (ensayo TMC114-C211, análisis de 48 semanas y ensayo TMC114-C229, análisis de 48 semanas) y PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (ensayo TMC114-C214, análisis de 48 semanas, ensayo TMC114-C229, análisis de 48 semanas y datos integrados de los ensayos TMC114-C213 y TMC114-C202, análisis primario de 24 semanas)

Parámetro	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día		PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día		
	TMC114-C211 N=335	TMC114-C229 N=280	TMC114-C214 N=285	TMC114-C229 N=278	TMC114-C213 + TMC114-C202 (datos integrados) N=119
AUC _{24h} (ng·h/ml) ^a					
Media ± desviación estándar	93026 ± 27050	93334 ± 28626	116796 ± 33594	114302 ± 32681	124698 ± 32286
Mediana (rango)	87854 (45000–219240)	87788 (45456–236920)	111632 (64874–355360)	109401 (48934–323820)	123336 (67714–212980)
C _{0h} (ng/ml)					
Media ± desviación estándar	2282 ± 1168	2160 ± 1201	3490 ± 1401	3386 ± 1372	3578 ± 1151
Mediana (rango)	2041 (368–7242)	1896 (184–7881)	3307 (1517–13198)	3197 (250–11865)	3539 (1255–7368)

N=cantidad de pacientes con datos.

^a AUC_{24h} se calcula como AUC_{12h} × 2.

Absorción y biodisponibilidad

El darunavir, administrado conjuntamente con 100 mg de ritonavir dos veces al día, se absorbió después de la administración por vía oral con un T_{max} de aproximadamente 2.5 a 4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de solo darunavir y la coadministración posterior con 100 mg de ritonavir dos veces al día, fue del 37 % y 82 %, respectivamente. Los datos *in vivo* sugieren que PREZISTA/ritonavir es un inhibidor de los transportadores de la glucoproteína P (P-gp).

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

Al administrar comprimidos de PREZISTA con alimentos, la C_{max} y el AUC de darunavir, administrado conjuntamente con ritonavir, son aproximadamente un 40 % más altos con respecto al estado en ayuno. La exposición al darunavir es similar en la gama de alimentos estudiados. El contenido calórico total de los diversos alimentos evaluados fue de 240 Kcal (12 g de grasas) a 928 Kcal (56 g de grasas).

Distribución

El darunavir está unido en aproximadamente un 95 % a las proteínas plasmáticas. El darunavir se une principalmente a la glucoproteína alfa 1-ácido (AAG) plasmática.

Metabolismo

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLM) indican que el darunavir sufre principalmente un metabolismo oxidante. El darunavir es metabolizado mayormente por enzimas CYP, principalmente por CYP3A. Un estudio de equilibrio de masa en voluntarios sanos mostró que, después de la administración de una dosis única de 400 mg de ^{14}C -darunavir, administrada conjuntamente con 100 mg de ritonavir, la mayor parte de la radioactividad en el plasma se debió al darunavir. Se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir en seres humanos; todos demostraron una actividad al menos un 90 % menor que la actividad del darunavir contra el VIH-1 en estado natural.

Eliminación

Un estudio de equilibrio de masa en voluntarios sanos mostró que, después de la administración de una dosis única de 400 mg de ^{14}C -darunavir, administrada conjuntamente con 100 mg de ritonavir, cerca del 79.5 % y 13.9 % de la dosis administrada de ^{14}C -darunavir se recuperó en las heces y la orina, respectivamente. El darunavir no modificado representó aproximadamente el 41.2 % y el 7.7 % de la dosis administrada en heces y orina, respectivamente. La semivida de eliminación terminal del darunavir fue de aproximadamente 15 horas al administrarse conjuntamente con ritonavir. Después de la administración intravenosa, la eliminación de darunavir, administrado solo y administrado conjuntamente con 100 mg de ritonavir dos veces al día, fue de 32.8 L/h y 5.9 L/h, respectivamente.

Poblaciones especiales**Insuficiencia hepática**

El darunavir es principalmente metabolizado por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos de estado estable de darunavir fueron similares después de la coadministración de dosis múltiples de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día a sujetos con función hepática normal (n=16), insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A, n=8) e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, n=8). No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética del darunavir [consulte Posología y forma de administración (2.6) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Coinfección del virus de la hepatitis B o hepatitis C

El análisis de 48 semanas de los datos de los estudios TMC114-C211 y TMC114-C214 en sujetos infectados por VIH-1 indicó que el estado de coinfección del virus de hepatitis B o hepatitis C no tuvo un efecto evidente en la exposición al darunavir.

Insuficiencia renal

Los resultados de un estudio de equilibrio de masa con ^{14}C -PREZISTA/ritonavir mostraron que cerca de un 7.7 % de la dosis de darunavir administrada es excretada en la orina como medicamento inalterado. Dado que el darunavir y el ritonavir están muy unidos a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. El análisis farmacocinético poblacional mostró que la farmacocinética del darunavir no se vio afectada de manera significativa en los sujetos infectados por VIH-1 con insuficiencia renal moderada (CrCL entre 30 y 60 ml/min, n=20). No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes infectados por VIH-1 con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Sexo

El análisis farmacocinético poblacional mostró una exposición media más alta del darunavir en mujeres infectadas por VIH-1 en comparación con los hombres. La diferencia no tiene relevancia clínica.

Raza

El análisis farmacocinético poblacional de darunavir en sujetos infectados por VIH-1 indicó que la raza no tuvo un efecto aparente sobre la exposición a darunavir.

Pacientes geriátricos

El análisis farmacocinético poblacional en sujetos infectados por VIH-1 mostró que la farmacocinética del darunavir no es considerablemente diferente en el rango etario (18 a 75 años) que se evaluó en sujetos infectados por VIH-1 (n=12, edad igual o superior a 65 años) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Pacientes pediátricos**PREZISTA/ritonavir administrados dos veces al día**

La farmacocinética del darunavir en combinación con ritonavir en 93 sujetos pediátricos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo de 3 a menos de 18 años de edad y peso mínimo de 10 kg mostró que las dosis administradas basadas en el peso resultaron en una exposición al darunavir similar en comparación con las exposiciones logradas en adultos con tratamiento previo que recibieron PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día [consulte Posología y forma de administración (2.5)].

PREZISTA/ritonavir administrados una vez al día

La farmacocinética del darunavir en combinación con ritonavir en 12 pacientes pediátricos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo de 12 a menos de 18 años y con un peso mínimo de 40 kg que recibieron PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día resultó en exposiciones al darunavir similares en comparación con la exposición al darunavir lograda en adultos sin tratamiento previo que recibieron PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día [consulte Posología y forma de administración (2.5)].

Según el modelado y la simulación farmacocinéticos poblacionales, se prevé que los tratamientos propuestos de dosis de PREZISTA/ritonavir una vez al día para pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 años de edad resultarán en exposiciones al darunavir similares a las exposiciones al darunavir logradas en adultos sin tratamiento previo que recibieron PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día [consulte Posología y forma de administración (2.5)].

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales en sujetos pediátricos con PREZISTA/ritonavir administrado una o dos veces al día se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 12: Estimaciones farmacocinéticas poblacionales de la exposición al darunavir (ensayos TMC114-C230, TMC114-C212 y TMC114-C228) después de la administración de las dosis indicadas en las Tablas 2 y 3

Parámetro	PREZISTA/ ritonavir una vez al día	PREZISTA/ritonavir dos veces al día		
	TMC114-C230 ^a N=12	TMC114-C212 N=74	TMC114-C228 ^c	
			10 a menos de 15 kg ^b N=10	15 a menos de 20 kg ^d N=13
AUC_{24h} (ng·h/ml)*				
Media ± desviación estándar	84390 ± 23587	126377 ± 34356	137896 ± 51420	157760 ± 54080
Mediana (rango)	86741 (35527–123325)	127340 (67054–230720)	124044 (89688–261090)	132698 (112310–294840)
C_{0h} (ng/ml)				
Media ± desviación estándar	2141 ± 865	3948 ± 1363	4510 ± 2031	4848 ± 2143
Mediana (rango)	2234 (542–3776)	3888 (1836–7821)	4126 (2456–9361)	3927 (3046–10292)

N=cantidad de pacientes con datos.

^a Resumen de estadísticas para estimaciones de parámetros farmacocinéticos poblacionales de DRV después de la administración de DRV/rtv a 800/100 mg una vez al día en sujetos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo de 12 a menos de 18 años de edad en análisis en la semana 48.

^b Se calculan a partir de parámetros farmacocinéticos individuales estimados para las semanas 2 y 4, basados en los análisis de la semana 48 donde se evaluó una dosis de darunavir de 20 mg/kg dos veces al día con ritonavir 3 mg/kg dos veces al día.

^c Los sujetos tal vez hayan contribuido datos farmacocinéticos tanto al grupo de peso de 10 kg a menos de 15 kg, como al grupo de peso de 15 kg a menos de 20 kg.

^d El grupo de peso de 15 kg a menos de 20 kg recibió 380 mg (3.8 ml) de PREZISTA suspensión oral dos veces al día con 48 mg (0.6 ml) de ritonavir solución oral dos veces al día en el ensayo TMC114-C228. Calculados a partir de parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la semana 2 posterior a la visita de ajuste de dosis; semanas 24 y 48 basados en el análisis de la semana 48 donde se evaluó una dosis de darunavir de 380 mg dos veces al día.

^e AUC_{24h} se calcula como AUC_{12h}*2.

Embarazo y posparto

La exposición a darunavir total y ritonavir después de la ingesta de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral fue generalmente menor durante el embarazo en comparación con el posparto (consulte Tabla 13, Tabla 14 y Figura 1).

Tabla 13: Resultados de farmacocinética de darunavir total después de la administración de PREZISTA/ritonavir en dosis de 600/100 mg dos veces al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el 2º trimestre del embarazo, el 3º trimestre del embarazo y el posparto

Farmacocinética de darunavir total (Media ± desviación estándar)	2º trimestre del embarazo (n=12) ^a	3º trimestre del embarazo (n=12)	Posparto (de 6 a 12 semanas) (n=12)
C _{máx} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{24 h} , ng·h/ml ^b	78740 ± 19194	91760 ± 34720	113780 ± 52680
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 para AUC_{24 h}

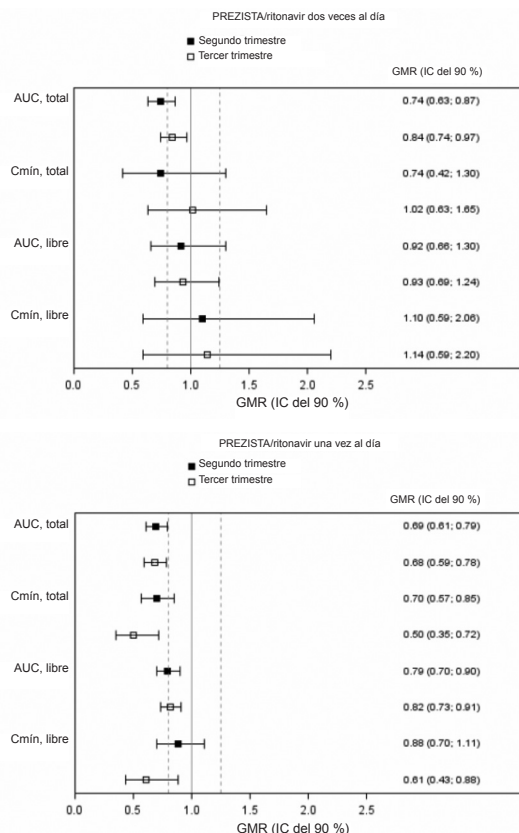
^b AUC_{24 h} se calcula como AUC_{12 h} × 2.

Tabla 14: Resultados de farmacocinética de darunavir total después de la administración de PREZISTA/ritonavir en dosis de 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el 2º trimestre del embarazo, el 3º trimestre del embarazo y el posparto

Farmacocinética de darunavir total (Media ± desviación estándar)	2º trimestre del embarazo (n=17)	3º trimestre del embarazo (n=15)	Posparto (de 6 a 12 semanas) (n=16)
C _{máx} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24 h} , ng·h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C _{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Debido a un aumento en la fracción libre de darunavir durante el embarazo en comparación con el posparto, la exposición a darunavir libre se redujo menos durante el embarazo en comparación con el posparto. La reducción de la exposición durante el embarazo fue mayor con la dosis de una vez al día en comparación con el tratamiento de dosificación de dos veces al día (consulte la Figura 1).

Figura 1: Resultados de farmacocinética (con comparación intraindividual) de darunavir total y libre después de la administración de PREZISTA/ritonavir en dosis de 600/100 mg dos veces al día u 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el 2º y el 3º trimestre del embarazo en comparación con el posparto



Leyenda: IC del 90 %: Intervalo de confianza del 90 %; GMR: relación media geométrica. Línea vertical continua: relación de 1.0; líneas verticales punteadas: líneas de referencia de 0.8 y 1.25.

Interacciones farmacológicas

[Consulte también *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.5)* e *Interacciones farmacológicas (7)*.]

El darunavir administrado conjuntamente con ritonavir es un inhibidor de CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La coadministración de darunavir y ritonavir con medicamentos que son metabolizados principalmente por CYP3A y CYP2D6, o son transportados por P-gp, puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y los eventos adversos.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Los datos *in vitro* indican que darunavir puede ser un sustrato de P-gp. Es de esperarse que los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A aumenten la eliminación de darunavir y ritonavir, reduciendo las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. La coadministración de darunavir y ritonavir con otros medicamentos que inhiben CYP3A o P-gp puede reducir la eliminación de darunavir y ritonavir y resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.

Se realizaron estudios de interacciones farmacológicas con darunavir y otros medicamentos susceptibles de ser administrados conjuntamente y algunos medicamentos utilizados habitualmente como sondas de interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la coadministración de darunavir en los valores de AUC, C_{máx} y C_{min} se resumen en la Tabla 15 (efecto de otros medicamentos en darunavir) y en la Tabla 16 (efecto de darunavir en otros medicamentos). Para obtener información con respecto a las recomendaciones clínicas, consulte *Interacciones farmacológicas (7)*.

Se han realizado varios estudios de interacción con una dosis distinta de la recomendada del medicamento administrado de forma conjunta o de darunavir; sin embargo, los resultados corresponden a la dosis recomendada del medicamento administrado en forma conjunta o de darunavir.

Tabla 15: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos de darunavir en presencia de medicamentos administrados conjuntamente

Medicamento administrado conjuntamente	Dosis y frecuencia		N	FC	Relación media de LS (IC del 90 %) de darunavir Parámetros farmacocinéticos con/sin medicamento administrado conjuntamente Sin efecto=1.00		
	Medicamento administrado conjuntamente	Darunavir/ritonavir			C _{máx}	AUC	C _{min}
Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa del VIH							
Atazanavir	300 mg q.d ^a	400/100 mg b.i.d. ^b	13	↔	1.02 (0.96–1.09)	1.03 (0.94–1.12)	1.01 (0.88–1.16)
Indinavir	800 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	9	↑	1.11 (0.98–1.26)	1.24 (1.09–1.42)	1.44 (1.13–1.82)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d.	1200/100 mg b.i.d. ^c	14	↓	0.79 (0.61–0.92)	0.62 (0.53–0.73)	0.49 (0.39–0.63)
	533/133.3 mg b.i.d.	1200 mg b.i.d. ^c	15	↓	0.79 (0.64–0.97)	0.59 (0.50–0.70)	0.45 (0.38–0.52)
Saquinavir, cápsula de gel duro	1000 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	14	↓	0.83 (0.75–0.92)	0.74 (0.63–0.86)	0.58 (0.47–0.72)
Administración conjunta con otros antirretrovirales para el VIH							
Didanosina	400 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0.93 (0.86–1.00)	1.01 (0.95–1.07)	1.07 (0.95–1.21)
Efavirenz	600 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	↓	0.85 (0.72–1.00)	0.87 (0.75–1.01)	0.69 (0.54–0.87)
Etravirina	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	15	↔	1.11 (1.01–1.22)	1.15 (1.05–1.26)	1.02 (0.90–1.17)
Nevirapina	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	8	↑	1.40 ^d (1.14–1.73)	1.24 ^d (0.97–1.57)	1.02 ^d (0.79–1.32)
Rilpivirina	150 mg q.d.	800/100 mg q.d.	15	↔	0.90 (0.81–1.00)	0.89 (0.81–0.99)	0.89 (0.68–1.16)
Fumarato de disoproxilo de tenofovir	300 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	↑	1.16 (0.94–1.42)	1.21 (0.95–1.54)	1.24 (0.90–1.69)
Administración conjunta con otros medicamentos							
Arteméter/lumefantrina	80/480 mg (6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	600/100 mg b.i.d.	14	↔	1.00 (0.93–1.07)	0.96 (0.90–1.03)	0.87 (0.77–0.98)
Carbamazepina	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↔	1.04 (0.93–1.16)	0.99 (0.90–1.08)	0.85 (0.73–1.00)
Claritromicina	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	↔	0.83 (0.72–0.96)	0.87 (0.75–1.01)	1.01 (0.81–1.26)

Tabla 15: Interacciones farmacológicas: Parámetros farmacocinéticos de darunavir en presencia de medicamentos administrados conjuntamente (continuación)

Medicamento administrado conjuntamente	Dosis y frecuencia		N	FC	Relación media de LS (IC del 90 %) de darunavir Parámetros farmacocinéticos con/sin medicamento administrado conjuntamente Sin efecto=1.00		
	Medicamento administrado conjuntamente	Darunavir/ritonavir			C _{máx}	AUC	C _{min}
Ketoconazol	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	14	↑	1.21 (1.04–1.40)	1.42 (1.23–1.65)	1.73 (1.39–2.14)
Omeprazol	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↔	1.02 (0.95–1.09)	1.04 (0.96–1.13)	1.08 (0.93–1.25)
Paroxetina	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↔	0.97 (0.92–1.02)	1.02 (0.95–1.10)	1.07 (0.96–1.19)
Pitavastatina	4 mg q.d.	800/100 mg q.d.	27	↔	1.06 (1.00–1.12)	1.03 (0.95–1.12)	N/D
Ranitidina	150 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↔	0.96 (0.89–1.05)	0.95 (0.90–1.01)	0.94 (0.90–0.99)
Rifabutina	150 mg q.o.d. ^e	600/100 mg b.i.d.	11	↑	1.42 (1.21–1.67)	1.57 (1.28–1.93)	1.75 (1.28–2.37)
Sertralina	50 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	13	↔	1.01 (0.89–1.14)	0.98 (0.84–1.14)	0.94 (0.76–1.16)

N=cantidad de pacientes con datos.

^a q.d.=una vez al día.^b b.i.d.=dos veces al día.^c Los parámetros farmacocinéticos del darunavir en este estudio se compararon con los parámetros farmacocinéticos después de la administración de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día.^d Cociente con base en la comparación entre estudios.^e q.o.d=día por medio.**Tabla 16: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos de medicamentos administrados conjuntamente en presencia de PREZISTA/ritonavir**

Medicamento administrado conjuntamente	Dosis y frecuencia		N	FC	Relación media de LS (IC del 90 %) del medicamento administrado conjuntamente parámetros farmacocinéticos con o sin darunavir Sin efecto=1.00		
	Medicamento administrado conjuntamente	Darunavir/ritonavir			C _{máx}	AUC	C _{min}
Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa del VIH							
Atazanavir	300 mg q.d. ^a /100 mg ritonavir q.d. cuando se administra solo 300 mg q.d. al administrarse con darunavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d. ^b	13	↔	0.89 (0.78–1.01)	1.08 (0.94–1.24)	1.52 (0.99–2.34)
Indinavir	800 mg b.i.d./100 mg ritonavir b.i.d. cuando se administra solo 800 mg b.i.d. al administrarse con darunavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d.	9	↑	1.08 (0.95–1.22)	1.23 (1.06–1.42)	2.25 (1.63–3.10)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d. ^c 533/133.3 mg b.i.d. ^c	1200/100 mg b.i.d. 1200 mg b.i.d.	14	↔	0.98 (0.78–1.22)	1.09 (0.86–1.37)	1.23 (0.90–1.69)
Saquinavir, cápsula de gel duro	1000 mg b.i.d./100 mg ritonavir b.i.d. cuando se administra solo 1000 mg b.i.d. al administrarse con darunavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d.	12	↔	0.94 (0.78–1.13)	0.94 (0.76–1.17)	0.82 (0.52–1.30)

Tabla 16: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos de medicamentos administrados conjuntamente en presencia de PREZISTA/ritonavir (continuación)

					Relación media de LS (IC del 90 %) del <u>medicamento administrado conjuntamente</u> parámetros farmacocinéticos con o sin darunavir Sin efecto=1.00		
Medicamento administrado conjuntamente	Dosis y frecuencia		N	FC	C _{máx}	AUC	C _{min}
	Medicamento administrado conjuntamente	Darunavir/ ritonavir					
Administración conjunta con otros antirretrovirales para el VIH							
Didanosina	400 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0.84 (0.59–1.20)	0.91 (0.75–1.10)	-
Dolutegravir	30 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	15	↓	0.89 (0.83–0.97)	0.78 (0.72–0.85)	0.62 ^d (0.56–0.69)
Dolutegravir	50 mg q.d.	600/100 mg b.i.d. con 200 mg b.i.d. etravirina	9	↓	0.88 (0.78–1.00)	0.75 (0.69–0.81)	0.63 ^d (0.52–0.76)
Efavirenz	600 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	↑	1.15 (0.97–1.35)	1.21 (1.08–1.36)	1.17 (1.01–1.36)
Etravirina	100 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	14	↓	0.68 (0.57–0.82)	0.63 (0.54–0.73)	0.51 (0.44–0.61)
Nevirapina	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	8	↑	1.18 (1.02–1.37)	1.27 (1.12–1.44)	1.47 (1.20–1.82)
Rilpivirina	150 mg q.d.	800/100 mg q.d.	14	↑	1.79 (1.56–2.06)	2.30 (1.98–2.67)	2.78 (2.39–3.24)
Fumarato de disoproxilo de tenofovir	300 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	↑	1.24 (1.08–1.42)	1.22 (1.10–1.35)	1.37 (1.19–1.57)
Maraviroc	150 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	12	↑	2.29 (1.46–3.59)	4.05 (2.94–5.59)	8.00 (6.35–10.1)
		600/100 mg b.i.d. con 200 mg b.i.d. etravirina	10	↑	1.77 (1.20–2.60)	3.10 (2.57–3.74)	5.27 (4.51–6.15)
Administración conjunta con otros medicamentos							
Atorvastatina	40 mg q.d. cuando se administra solo 10 mg q.d. al administrarse con darunavir/ ritonavir	300/100 mg b.i.d.	15	↑	0.56 (0.48–0.67)	0.85 (0.76–0.97)	1.81 (1.37–2.40)
Arteméter	80 mg dosis única	600/100 mg b.i.d.	15	↓	0.85 (0.68–1.05)	0.91 (0.78–1.06)	-
Dihidroartemi- sinina			15	↑	1.06 (0.82–1.39)	1.12 (0.96–1.30)	-
Arteméter	arteméter/ lumefantrina 80/480 mg (6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	600/100 mg b.i.d.	15	↓	0.82 (0.61–1.11)	0.84 (0.69–1.02)	0.97 (0.90–1.05)
Dihidroartemi- sinina			15	↓	0.82 (0.66–1.01)	0.82 (0.74–0.91)	1.00 (0.82–1.22)
Lumefantrina			15	↑	1.65 (1.49–1.83)	2.75 (2.46–3.08)	2.26 (1.92–2.67)
Buprenorfina/ Naloxona	8/2 mg a 16/4 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0.92 ^e (0.79–1.08)	0.89 ^e (0.78–1.02)	0.98 ^e (0.82–1.16)
Norbuprenorfina			17	↑	1.36 (1.06–1.74)	1.46 (1.15–1.85)	1.71 (1.29–2.27)
Carbamazepina	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↑	1.43 (1.34–1.53)	1.45 (1.35–1.57)	1.54 (1.41–1.68)
Epóxido de carbamazepina			16	↓	0.46 (0.43–0.49)	0.46 (0.44–0.49)	0.48 (0.45–0.51)
Claritromicina	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	↑	1.26 (1.03–1.54)	1.57 (1.35–1.84)	2.74 (2.30–3.26)
Etelixato de dabigatrán	150 mg	800/100 mg dosis única	14	↑	1.64 (1.21–2.23)	1.72 (1.33–2.23)	-
		800/100 mg q.d. ^f	13	↑	1.22 (0.89–1.67)	1.18 (0.90–1.53)	-
Dextrometorfano	30 mg	600/100 mg b.i.d.	12	↑	2.27 (1.59–3.26)	2.70 (1.80–4.05)	-
Dextrorfano				↓	0.87 (0.77–0.98)	0.96 (0.90–1.03)	-

Tabla 16: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos de medicamentos administrados conjuntamente en presencia de PREZISTA/ritonavir (continuación)

Medicamento administrado conjuntamente	Dosis y frecuencia		N	FC	Relación media de LS (IC del 90 %) del medicamento administrado conjuntamente parámetros farmacocinéticos con o sin darunavir Sin efecto=1.00		
	Medicamento administrado conjuntamente	Darunavir/ritonavir			C _{max}	AUC	C _{min}
Digoxina	0.4 mg	600/100 mg b.i.d.	8	↑	1.15 (0.89–1.48)	1.36 (0.81–2.27)	-
Etinilestradiol (EE) Noretindrona (NE)	Ortho-Novum 1/35	600/100 mg b.i.d.	11	↓	0.68 (0.61–0.74)	0.56 (0.50–0.63)	0.38 (0.27–0.54)
	(35 µg EE/ 1 mg NE)		11	↓	0.90 (0.83–0.97)	0.86 (0.75–0.98)	0.70 (0.51–0.97)
Ketoconazol	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	15	↑	2.11 (1.81–2.44)	3.12 (2.65–3.68)	9.68 (6.44–14.55)
R-metadona	55–150 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↓	0.76 (0.71–0.81)	0.84 (0.78–0.91)	0.85 (0.77–0.94)
Omeprazol	40 mg dosis única	600/100 mg b.i.d.	12	↓	0.66 (0.48–0.90)	0.58 (0.50–0.66)	-
5-hidroxi omeprazol				↓	0.93 (0.71–1.21)	0.84 (0.77–0.92)	-
Paroxetina	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↓	0.64 (0.59–0.71)	0.61 (0.56–0.66)	0.63 (0.55–0.73)
Pitavastatina	4 mg q.d.	800/100 mg q.d.	27	↓	0.96 (0.84–1.09)	0.74 (0.69–0.80)	N/D
Pravastatina	40 mg dosis única	600/100 mg b.i.d.	14	↑	1.63 (0.95–2.82)	1.81 (1.23–2.66)	-
Rifabutina	150 mg q.o.d. ^a al administrarse con PREZISTA/ritonavir	600/100 mg b.i.d. ^h	11	↑	0.72 (0.55–0.93)	0.93 (0.80–1.09)	1.64 (1.48–1.81)
25-O-desacetil-rifabutina	300 mg q.d. cuando se administra solo		11	↑	4.77 (4.04–5.63)	9.81 (8.09–11.9)	27.1 (22.2–33.2)
Sertralina	50 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	13	↓	0.56 (0.49–0.63)	0.51 (0.46–0.58)	0.51 (0.45–0.57)
Sildenafil	100 mg (dosis única) administrado solo	400/100 mg b.i.d.	16	↑	0.62 (0.55–0.70)	0.97 (0.86–1.09)	-
	25 mg (dosis única) cuando se administra con darunavir/ritonavir						
S-warfarina	10 mg dosis única	600/100 mg b.i.d.	12	↓	0.92 (0.86–0.97)	0.79 (0.73–0.85)	-
7-OH-S-warfarina			12	↑	1.42 (1.24–1.63)	1.23 (0.97–1.57)	-

N=cantidad de pacientes con datos; - =no hay información disponible.

^a q.d.=una vez al día.^b b.i.d.=dos veces al día.^c Los parámetros farmacocinéticos del lopinavir en este estudio se compararon con los parámetros farmacocinéticos después de la administración de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día.^d Indicado como C_T o C₂₄ en la información de prescripción de Estados Unidos de dolutegravir.^e El cociente es para buprenorfina; la C_{max} media y el AUC₂₄ de naloxona fueron similares al administrar buprenorfina/naloxona con o sin PREZISTA/ritonavir.^f 800/100 mg q.d. durante 14 días antes de coadministrarlo con etexilato de dabigatán.^g q.o.d.=día por medio.^h En comparación con 300 mg de rifabutina una vez al día.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

El darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol codificadas del VIH-1 en células infectadas, lo que previene la formación de partículas de virus maduro.

Actividad antiviral

El darunavir presenta actividad contra las cepas de laboratorio y los aislados clínicos de VIH-1 y las cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de linfocitos T infectados de manera aguda, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores medianos de EC₅₀ que oscilan entre 1.2 y 8.5 nM (de 0.7 a 5.0 ng/ml). El darunavir demuestra actividad antiviral en un cultivo celular en comparación con un amplio panel del grupo M de VIH-1 (A, B, C, D, E, F, G) y cepas primarias del grupo O con valores de EC₅₀ que oscilan entre menos de 0.1 a 4.3 nM. El valor de EC₅₀ del darunavir aumenta por un factor mediano de 5.4 en presencia de suero humano. El darunavir no demostró antagonismo cuando se estudió en combinación con los IP amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir; los N(t)RTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina; los NNRtI delavirdina, rilpivirina, efavirenz, etravirina y nevirapina; y el inhibidor de fusión enfuvirtida.

Resistencia

Cultivo celular: se han seleccionado cultivos de VIH-1 con susceptibilidad reducida al darunavir en cultivos celulares y se han obtenido de pacientes tratados con PREZISTA/ritonavir. El virus resistente al darunavir derivado en cultivo celular de VIH-1 en estado natural tuvo una susceptibilidad de 21 a 88 veces menor al darunavir y desarrolló 2 a 4 de las siguientes sustituciones de aminoácidos S37D, R41E/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I o I85V en la proteasa. La selección de VIH-1 resistente al darunavir en cultivos celulares de nueve cepas de VIH-1 con múltiples mutaciones asociadas con la resistencia a IP resultó en el surgimiento general de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, con codificación para las sustituciones de aminoácidos L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S y Q92R, de las cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V e I84V fueron las más comunes. Estos virus resistentes al darunavir tuvieron al menos ocho sustituciones de proteasa y tuvieron disminuciones de 50 a 641 veces en la susceptibilidad del darunavir con valores de EC₅₀ finales que oscilan entre 125 nM y 3461 nM.

Ensayos clínicos de PREZISTA/ritonavir en sujetos con tratamiento previo: en un análisis conjunto de las secciones de 600/100 mg de PREZISTA/ritonavir dos veces al día de los ensayos TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215, y las secciones de control de los ensayos con etravirina, TMC125-C206 y TMC125-C216, las sustituciones de aminoácidos V32I e I54L o M se desarrollaron con mayor frecuencia con la administración de PREZISTA/ritonavir en el 41 % y 25 %, respectivamente, de los pacientes con tratamiento previo que experimentaron falla virológica, ya sea por rebote o porque nunca se suprimieron (menos de 50 copias/ml). Otras sustituciones que se presentaron con frecuencia en los aislados de fallas virológicas de PREZISTA/ritonavir ocurrieron en las posiciones de aminoácidos V11I, I15V, L33F, I47V, I50V y L89V. Estas sustituciones de aminoácidos se asociaron con una reducción en la susceptibilidad al darunavir; el 90 % de los aislados con falla virológica tuvieron una disminución con un factor mayor que 7 en la susceptibilidad al darunavir en el momento de la falla. La mediana del fenotipo de darunavir (cambio múltiplo con respecto a la referencia) de los aislados con falla virológica fue de un factor de 4.3 al inicio y de un factor de 85 al momento de la falla. También se observaron sustituciones de aminoácidos en los sitios de división de la proteasa en la poliproteína Gag de algunos aislados con fallas virológicas de PREZISTA/ritonavir. En el ensayo TMC114-C212 con sujetos pediátricos con tratamiento previo, las sustituciones de aminoácidos V32I, I54L y L89M se desarrollaron con mayor frecuencia en fallas virológicas durante el tratamiento con PREZISTA/ritonavir.

En el análisis de 96 semanas según el tratamiento del ensayo de fase 3 TMC114-C214, el porcentaje de fallas virológicas (nunca suprimido, rebotes y suspensión antes de lograr la supresión) fue del 21 % (62/298) en el grupo de sujetos que recibieron PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, comparado con el 32 % (96/297) de los sujetos que recibieron lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Una revisión de los pacientes que fallaron con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y que tenían genotipos y fenotipos posteriores a los valores iniciales, mostró que 7 sujetos (7/43; 16 %) habían desarrollado sustituciones de IP en el tratamiento con PREZISTA/ritonavir, dando como resultado una reducción en la susceptibilidad al darunavir. Seis de los 7 tenían sustituciones asociadas con la resistencia al IP al inicio, y fenotipos de darunavir al inicio mayores que 7. Las sustituciones de IP emergentes más frecuentes en estas fallas virológicas fueron V32I, L33F, M46I o L, I47V, I54L, T74P y L76V. Estas sustituciones de aminoácidos estuvieron asociadas con una reducción con un factor de 59 a 839 en la susceptibilidad al darunavir en el momento de la falla. Una revisión de los sujetos individuales con fallas en el grupo de comparación con lopinavir/ritonavir y que tenían genotipos y fenotipos posteriores al inicio, mostró que 31 sujetos (31/75; 41 %) habían desarrollado sustituciones en el tratamiento con lopinavir, dando como resultado una reducción en la susceptibilidad al lopinavir (factor mayor que 10), y las sustituciones más comunes que emergieron en el tratamiento fueron L10I o F, M46I o L, I47V o A, I54V y L76V. De los 31 sujetos con falla virológica de lopinavir/ritonavir, 14 tenían susceptibilidad reducida (factor mayor que 10) al lopinavir en los valores iniciales.

En el análisis de 48 semanas del ensayo de fase 3 TMC114-C229, el número de fallas virológicas (incluidas las suspensiones después de la semana 4 antes de lograr la

supresión) fue del 26 % (75/294) en el grupo de sujetos que recibieron PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día, comparado con el 19 % (56/296) de los sujetos que recibieron PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Una revisión de los aislados de los pacientes que fallaron con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día y que tuvieron genotipos posteriores al inicio mostró que 8 sujetos (8/60; 13 %) tenían aislados que desarrollaron sustituciones asociadas con la resistencia a IP definidas por IAS-USA, comparado con 5 sujetos (5/39; 13 %) con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Los aislados de 2 sujetos desarrollaron sustituciones asociadas a la resistencia a los IP relacionadas con una menor susceptibilidad a darunavir; 1 aislado de sujeto en el grupo de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día desarrolló sustituciones V32I, M46I, L76V e I84V asociadas con una reducción con un factor de 24 en la susceptibilidad al darunavir, y 1 aislado de sujeto en el grupo de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día desarrolló sustituciones L33F e I50V asociadas con una reducción con un factor de 40 en la susceptibilidad al darunavir. En los grupos de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día y PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, los aislados de 7 (7/60, 12 %) y 4 (4/42, 10 %) fallas virológicas, respectivamente, desarrollaron una reducción en la susceptibilidad a un NRTI incluido en el régimen terapéutico.

Ensayos clínicos de PREZISTA/ritonavir en sujetos sin tratamiento previo: en el análisis de 192 semanas según el tratamiento, con censura de quienes lo suspendieron antes de la semana 4 del estudio de fase 3 TMC114-C211, el porcentaje de fallas virológicas (nunca suprimido, rebotes y suspensión antes de lograr la supresión) fue del 22 % (64/288) en el grupo de sujetos que recibieron PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día, comparado con el 29 % (76/263) de los sujetos que recibieron lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día. En el grupo de PREZISTA/ritonavir, las sustituciones asociadas con la resistencia a IP se identificaron en 11 de las fallas virológicas con datos genotípicos posteriores a los valores iniciales (n=43). Sin embargo, ninguna de las fallas virológicas de darunavir tuvo una reducción en la susceptibilidad al darunavir (cambio múltiplo mayor que 7) en el momento de la falla. En el grupo de lopinavir/ritonavir como comparador, se identificaron sustituciones asociadas a la resistencia a IP en 17 de las fallas virológicas con datos genotípicos posteriores al valor inicial (n=53), pero ninguna de las fallas virológicas de lopinavir/ritonavir presentó una reducción en la susceptibilidad al lopinavir (cambio múltiplo mayor que 10) en el momento de la falla. La sustitución M184V de la transcriptasa inversa o la resistencia a la emtricitabina, que se incluyó en el régimen de antecedentes fijo, se identificó en 4 fallas virológicas a partir del grupo de PREZISTA/ritonavir y en 7 fallas virológicas en el grupo de lopinavir/ritonavir.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los IP. Darunavir tiene una susceptibilidad reducida menor que 10 veces en cultivos celulares contra el 90 % de 3309 aislados clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir, lo que muestra que los virus resistentes a estos IP son aún susceptibles a darunavir.

Los virus resistentes a darunavir no fueron susceptibles a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir en cultivos celulares. Sin embargo, seis de nueve virus resistentes a darunavir seleccionados en cultivos celulares de virus resistentes a IP mostraron un cambio múltiplo menor que 3 en los valores de EC₅₀ para tipranavir, lo cual indica que existe resistencia cruzada limitada entre darunavir y tipranavir. En los ensayos TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215, el 34 % (64/187) de los sujetos en el grupo de PREZISTA/ritonavir cuyos aislados iniciales tuvieron una susceptibilidad reducida al tipranavir (cambio múltiplo de tipranavir mayor que 3) lograron niveles de ARN de VIH-1 inferiores a 50 copias/ml en suero en la semana 96. De los aislados virales de sujetos con falla virológica con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (cambio múltiplo mayor que 7), el 41 % aún era susceptible al tipranavir y el 10 % era susceptible al saquinavir, mientras que menos del 2 % era susceptible a los otros inhibidores de la proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir o nelfinavir).

En el ensayo TMC114-C214, las 7 fallas virológicas de PREZISTA/ritonavir con susceptibilidad reducida a darunavir en el momento de la falla también eran resistentes a los IP aprobados (fos) amprenavir, atazanavir, lopinavir, indinavir y nelfinavir en el momento de la falla. Seis de estas 7 eran resistentes a saquinavir y 5 eran resistentes a tipranavir. Cuatro de estas fallas virológicas ya eran resistentes a IP en los valores iniciales.

La resistencia cruzada entre darunavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, inhibidores de fusión, antagonistas del correceptor CCR5 o inhibidores de la integrasa es poco probable, ya que los objetivos virales son diferentes.

Análisis de genotipo/fenotipo inicial y de resultado virológico

El análisis genotípico o fenotípico del virus en los valores iniciales puede ayudar a determinar la susceptibilidad al darunavir antes de iniciar la terapia con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Se realizaron análisis, según el tratamiento, del efecto del genotipo y fenotipo inicial en la respuesta virológica a las 96 semanas. Para ello, se utilizaron datos agrupados de los ensayos de fase 2b (ensayos TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215) (n=439). Los resultados se confirmaron con datos genotípicos y fenotípicos adicionales de los grupos de

control de los ensayos de etravirina TMC125-C206 y TMC125-C216 en la semana 24 (n=591).

Se observaron respuestas virológicas reducidas en sujetos con 5 o más sustituciones primarias iniciales asociadas con la resistencia a inhibidores de la proteasa definidas por IAS (D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S, L90M) (consulte la Tabla 17).

Tabla 17: Respuesta a PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día por la cantidad en los valores iniciales de sustituciones primarias asociadas con resistencia a IP definidas por IAS: Análisis según el tratamiento de los ensayos TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215

Número de sustituciones primarias de IP definidas por IAS	Proporción de sujetos con <50 copias/ml en la semana 96 N=439		
	General	ENF <i>de novo</i>	Reutilización de ENF/Sin ENF
Todos	44 % (192/439)	54 % (61/112)	40 % (131/327)
0-4	50 % (162/322)	58 % (49/85)	48 % (113/237)
5	22 % (16/74)	47 % (9/19)	13 % (7/55)
≥6	9 % (3/32)	17 % (1/6)	8 % (2/26)

ENF=enfuvirtida

Sustituciones de IP principales de IAS (2008): D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S, L90M.

La presencia en los valores iniciales de dos o más de las sustituciones V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V estuvo asociada con una reducción en la respuesta virológica a PREZISTA/ritonavir. En sujetos que no tomaron enfuvirtida *de novo*, la proporción de sujetos que lograron una carga viral inferior a 50 copias/ml de ARN de VIH-1 en plasma a las 96 semanas fue del 59 %, 29 % y 12 % cuando el genotipo inicial tenía 0-1, 2 y 3 o más de estas sustituciones, respectivamente.

Se mostró que el fenotipo de darunavir en los valores iniciales (cambio en la susceptibilidad con respecto a la referencia) era un factor predictivo del resultado virológico. Los índices de respuesta evaluados conforme al fenotipo de darunavir en los valores iniciales se muestran en la Tabla 18. Estos grupos de fenotipos iniciales se basan en las poblaciones seleccionadas de pacientes de los estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215, y no se pretende que representen puntos decisivos y definidos de susceptibilidad clínica para PREZISTA/ritonavir. Los datos se proporcionan para dar información a los médicos sobre la probabilidad de éxito virológico basada en la sensibilidad al darunavir previa al tratamiento.

Tabla 18: Respuesta (ARN de VIH-1 <50 copias/ml en la semana 96) a PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día por fenotipo de darunavir en los valores iniciales y por uso de enfuvirtida: Análisis según el tratamiento de los ensayos TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215

Fenotipo DRV en los valores iniciales	Proporción de pacientes con <50 copias/ml en la semana 96 N=417		
	Todos	ENF <i>de novo</i>	Reutilización de ENF/Sin ENF
General	175/417 (42 %)	61/112 (54 %)	131/327 (40 %)
0-7	148/270 (55 %)	44/65 (68 %)	104/205 (51 %)
>7-20	16/53 (30 %)	7/17 (41 %)	9/36 (25 %)
>20	11/94 (12 %)	6/23 (26 %)	5/71 (7 %)

ENF=enfuvirtida

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

Se evaluó darunavir para determinar el potencial carcinogénico mediante administración por sonda oral a ratones y ratas hasta 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 150, 450 y 1000 mg/kg a ratones y dosis de 50, 150 y 500 mg/kg a ratas. Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en machos y hembras de ambas especies, así como un incremento en los adenomas celulares foliculares de la tiroides en ratas machos. Los hallazgos hepatocelulares observados en los roedores se consideran de relevancia limitada para los seres humanos. La administración repetida de darunavir a ratas causó inducción de enzimas microsomales hepáticas y un aumento en la eliminación de la hormona tiroidea, lo cual predispone a las ratas, pero no a los seres humanos, a neoplasmas tiroideos. Con las dosis más altas probadas, las exposiciones sistémicas al darunavir (basadas en el AUC) fueron de un factor de 0.4 a 0.7 (ratones) y de 0.7 a 1 (ratas) con respecto a las observadas en seres humanos con las dosis terapéuticas recomendadas (600/100 mg dos veces al día u 800/100 mg una vez al día).

El darunavir no fue mutagénico ni genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo* que comprendieron mutación bacteriana inversa (Ames), aberración cromosómica en linfocitos humanos y prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones.

Disminución de la fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad o las primeras etapas del desarrollo embrionario con darunavir en ratas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de ensayos clínicos en adultos

La evidencia de la eficacia de PREZISTA/ritonavir se basa en el análisis de datos de 192 semanas de un ensayo aleatorizado, controlado, abierto, de fase 3, en sujetos adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo (TMC114-C211) y datos de 96 semanas de un ensayo aleatorizado, controlado, abierto, de fase 3, en sujetos adultos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo (TMC114-C214). Además, se incluyen datos de 96 semanas de 2 ensayos aleatorizados, controlados, de fase 2b, TMC114-C213 y TMC114-C202, en sujetos adultos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo.

14.2 Sujetos adultos sin tratamiento previo

TMC114-C211

El ensayo TMC114-C211 es un ensayo aleatorizado, controlado, abierto, de fase 3, que compara PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día con lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día (administrado como un tratamiento de dos veces al día o de una vez al día) en sujetos adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. En ambos grupos se utilizó un régimen de antecedentes fijo que consistió en 300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) una vez al día y 200 mg de emtricitabina (FTC) una vez al día.

Los sujetos infectados por VIH-1 elegibles para este ensayo tenían niveles de ARN de VIH-1 en plasma iguales o superiores a 5000 copias/ml. La aleatorización se estratificó mediante una evaluación de la carga viral en plasma (ARN de VIH-1 inferior a 100,000 copias/ml o igual o superior a 100,000 copias/ml) y la evaluación del recuento de células CD4+ (inferior a 200 células/mm³ o igual o superior a 200 células/mm³). La respuesta virológica se definió como carga viral confirmada de ARN de VIH-1 en plasma inferior a 50 copias/ml. Los análisis incluyeron 689 sujetos en el ensayo TMC114-C211 que completaron 192 semanas de tratamiento o lo suspendieron antes.

Las características demográficas e iniciales se equilibraron entre el grupo de PREZISTA/ritonavir y el grupo de lopinavir/ritonavir (consulte la Tabla 19). La Tabla 19 compara las características demográficas e iniciales de los sujetos en el grupo de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los sujetos en el grupo de lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día en el ensayo TMC114-C211.

Tabla 19: Características demográficas e iniciales de los sujetos en el ensayo TMC114-C211

	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC N=343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día + TDF/FTC N=346
Características demográficas		
Mediana de edad (años) (rango, años)	34 (18–70)	33 (19–68)
Sexo		
Masculino	70 %	70 %
Femenino	30 %	30 %
Raza		
Blanca	40 %	45 %
Negra	23 %	21 %
Hispana	23 %	22 %
Asiática	13 %	11 %
Características de los valores iniciales		
Nivel plasmático medio inicial de ARN de VIH-1 (log ₁₀ copias/ml)	4.86	4.84
Mediana del recuento inicial de células CD4+ (células/mm ³) (rango, células/mm ³)	228 (4–750)	218 (2–714)
Porcentaje de pacientes con valor de carga viral inicial ≥100,000 copias/ml	34 %	35 %
Porcentaje de pacientes con recuento inicial de células CD4+ <200 células/mm ³	41 %	43 %

FTC=emtricitabina; TDF=fumarato de disoproxilo de tenofovir.

Los resultados a la semana 192 para los sujetos en el grupo de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día del ensayo TMC114-C211 se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20: Resultado virológico del tratamiento aleatorizado del ensayo TMC114-C211 a las 192 semanas

	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC N=343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día + TDF/FTC N=346
Éxito virológico ARN de VIH-1 <50 copias/ml	70 % ^a	61 %
Falla virológica ^b	12 %	15 %
Sin datos virológicos en el período de la semana 192 ^c		
Razones		
Suspendió el ensayo debido a un evento adverso o fallecimiento ^d	5 %	13 %
Suspendió el ensayo por otras razones ^e	13 %	12 %
Faltan datos durante el período ^c pero está en el ensayo	<1 %	0 %

N=cantidad total de sujetos con datos; FTC=emtricitabina; TDF=fumarato de disoproxilo de tenofovir.

^a IC del 95 %: 1.9; 16.1.

^b Incluye pacientes que interrumpieron el ensayo antes de la semana 192 por falta de eficacia o pérdida de esta, pacientes con carga viral de ≥50 copias/ml en el período de la semana 192 y pacientes con cambios en el régimen de antecedentes que no están permitidos en el protocolo.

^c Período de las semanas 186 a 198.

^d Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso o fallecimiento en cualquier momento entre el día 1 y el final del período, si no se obtuvieron datos virológicos sobre el tratamiento durante el período especificado.

^e "Otros" incluye: retiró su consentimiento, pérdida de seguimiento, etc., si la carga viral en el momento de la suspensión fue de <50 copias/ml.

En el ensayo TMC114-C211 a las 192 semanas de tratamiento, la mediana de incremento con respecto a los valores iniciales de los recuentos de células CD4+ fue de 258 células/mm³ en el grupo con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día y de 263 células/mm³ en el grupo con lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día. De los sujetos con PREZISTA/ritonavir con respuesta virológica confirmada de <50 copias/ml en la semana 48, el 81 % permaneció no detectable en la semana 192, comparado con el 68 % con lopinavir/ritonavir. En el análisis de 192 semanas, se demostró la superioridad estadística del tratamiento con PREZISTA/ritonavir sobre el tratamiento con lopinavir/ritonavir para las poblaciones ITT y OP.

14.3 Sujetos adultos con tratamiento previo

TMC114-C229

El ensayo TMC114-C229 es un ensayo aleatorizado, abierto, que compara PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en pacientes infectados por VIH-1 con tratamiento previo y prueba de selección de resistencia genotípica que no mostró sustituciones asociadas con resistencia al darunavir (es decir, V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V), y una carga viral en la selección superior a 1,000 copias/ml de ARN de VIH-1. Ambos grupos utilizaron un régimen de antecedentes optimizado que consistía en 2 o más NRTI seleccionados por el investigador.

Los pacientes infectados por VIH-1 elegibles para este ensayo fueron sometidos a una terapia antirretroviral de gran actividad (HAART) durante un período mínimo de 12 semanas. La respuesta virológica se definió como carga viral confirmada de ARN de VIH-1 en plasma inferior a 50 copias/ml. Los análisis incluyeron 590 sujetos que completaron 48 semanas de tratamiento o lo suspendieron antes.

La Tabla 21 compara las características demográficas e iniciales de los sujetos del grupo tratado con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los sujetos del grupo tratado con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en el ensayo TMC114C229. No se observaron desequilibrios entre los 2 grupos.

Tabla 21: Características demográficas e iniciales de los sujetos en el ensayo TMC114-C229

	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=296
Características demográficas		
Mediana de edad (años) (rango, años)	40 (18–70)	40 (18–77)
Sexo		
Masculino	61 %	67 %
Femenino	39 %	33 %
Raza		
Blanca	35 %	37 %
Negra	28 %	24 %
Hispana	16 %	20 %
Asiática	16 %	14 %
Características de los valores iniciales		
Nivel plasmático medio inicial de ARN de VIH-1 (log ₁₀ copias/ml)	4.19	4.13
Mediana del recuento inicial de células CD4+ (células/mm ³) (rango, células/mm ³)	219 (24–1306)	236 (44–864)
Porcentaje de pacientes con valor de carga viral inicial ≥100,000 copias/ml	13 %	11 %
Porcentaje de pacientes con recuento inicial de células CD4+ <200 células/mm ³	43 %	39 %
Mediana del cambio múltiplo de darunavir (rango) ^a	0.50 (0.1–1.8)	0.50 (0.1–1.9)
Mediana del número de factores asociados con la resistencia ^b :		
Mutaciones de IP	3	4
Mutaciones de NNRTI	2	1
Mutaciones de NRTI	1	1
Porcentaje de sujetos susceptibles a todos los IP disponibles al inicio	88 %	86 %
Porcentaje de sujetos con cantidad de mutaciones primarias de inhibidor de la proteasa al inicio ^b :		
0	84 %	84 %
1	8 %	9 %
2	5 %	4 %
≥3	3 %	2 %
Mediana del número de agentes ARV utilizados anteriormente ^c :		
NRTI	3	3
NNRTI	1	1
IP (excepto ritonavir de baja dosis)	1	1

OBR=régimen de antecedentes optimizado.

^a Basado en el fenotipo (Antivirogram®).^b Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: diciembre de 2008. Top HIV Med 2008; 16 (5): 138-145.^c Contando únicamente los ARV, sin incluir el ritonavir de baja dosis.

Los resultados de la semana 48 para los sujetos del grupo tratado con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día en el ensayo TMC114-C229 se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22: Resultado virológico del tratamiento aleatorizado del ensayo TMC114-C229 a las 48 semanas

	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=296
Éxito virológico ARN de VIH-1 <50 copias/ml	69 %	69 %
Falla virológica ^a	26 %	23 %
Sin datos virológicos en el período de la semana 48 ^b		
Razones		
Suspendió el ensayo debido a un evento adverso o fallecimiento ^c	3 %	4 %
Suspendió el ensayo por otras razones ^d	2 %	3 %
Faltan datos durante el período ^b pero está en el ensayo	0 %	<1 %

N=cantidad total de sujetos con datos, OBR=régimen de antecedentes optimizado.

^a Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento antes de la semana 48 por falta de eficacia o pérdida de esta, con carga viral ≥50 copias en el período de la semana 48, pacientes que sufrieron un cambio en el régimen de antecedentes no permitido por el protocolo (siempre que el cambio ocurriera antes de la primera manifestación de un evento adverso que resultara en la suspensión permanente del medicamento del ensayo) y pacientes que suspendieron el tratamiento por motivos diferentes a los eventos adversos o muerte y falta o pérdida de eficacia (siempre que su última carga viral disponible fuera detectable [ARN de VIH ≥50 copias/ml]).

^b Período de las semanas 42 a 54.

^c Pacientes que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso o fallecimiento en cualquier momento entre el día 1 y el final del período, si no se obtuvieron datos virológicos sobre el tratamiento durante el período especificado.

^d Otras razones incluye: retiró su consentimiento, pérdida de seguimiento, etc., si la carga viral en el momento de la suspensión fue de <50 copias/ml.

El incremento medio con respecto a los valores iniciales de los recuentos de células CD4+ fue similar en ambos grupos de tratamiento (108 células/mm³ y 112 células/mm³ en el grupo de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día y en el grupo de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, respectivamente).

TMC114-C214

El ensayo TMC114-C214 es un ensayo aleatorizado, controlado, abierto, de fase 3, que compara PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en sujetos adultos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo, sin tratamiento previo con lopinavir/ritonavir. Ambos grupos utilizaron un régimen de antecedentes optimizado (OBR) que incluyó 2 o más antirretrovirales (NRTI con o sin NNRTI).

Los sujetos infectados por VIH-1 elegibles para este ensayo tuvieron ARN de VIH-1 en plasma superior a 1000 copias/ml y una terapia antirretroviral de gran actividad (HAART) durante un período mínimo de 12 semanas. La respuesta virológica se definió como carga viral confirmada de ARN de VIH-1 en plasma inferior a 400 copias/ml. Los análisis incluyeron 595 sujetos en el ensayo TMC114-C214 que completaron 96 semanas de tratamiento o lo suspendieron antes.

Las características demográficas e iniciales se equilibraron entre el grupo de PREZISTA/ritonavir y el grupo de lopinavir/ritonavir (consulte la Tabla 23). La Tabla 23 compara las características demográficas e iniciales de los sujetos del grupo tratado con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y los sujetos del grupo tratado con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en el ensayo TMC114-C214.

Tabla 23: Características demográficas e iniciales de los sujetos en el estudio TMC114-C214

	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + OBR N=297
Características demográficas		
Mediana de edad (años) (rango, años)	40 (18–68)	41 (22–76)
Sexo		
Masculino	77 %	81 %
Femenino	23 %	19 %
Raza		
Blanca	54 %	57 %
Negra	18 %	17 %
Hispana	15 %	15 %
Asiática	9 %	9 %
Características de los valores iniciales		
Nivel plasmático medio inicial de ARN de VIH-1 (log ₁₀ copias/ml)	4.33	4.28
Mediana del recuento inicial de células CD4+ (células/mm ³) (rango, células/mm ³)	235 (3–831)	230 (2–1096)
Porcentaje de pacientes con valor de carga viral inicial ≥100,000 copias/ml	19 %	17 %
Porcentaje de pacientes con recuento inicial de células CD4+ <200 células/mm ³	40 %	40 %
Mediana del factor de cambio de darunavir (rango)	0.60 (0.10–37.40)	0.60 (0.1–43.8)
Mediana del factor de cambio de lopinavir (rango)	0.70 (0.40–74.40)	0.80 (0.30–74.50)
Mediana del número de factores asociadas con la resistencia ^a :		
Mutaciones de IP	4	4
Mutaciones de NNRTI	1	1
Mutaciones de NRTI	2	2
Porcentaje de pacientes con cantidad de mutaciones primarias de inhibidor de la proteasa al inicio ^a :		
≤1	78 %	80 %
2	8 %	9 %
≥3	13 %	11 %
Mediana del número de agentes ARV utilizados anteriormente ^b :		
NRTI	4	4
NNRTI	1	1
IP (excepto ritonavir de baja dosis)	1	1
Porcentaje de sujetos resistentes ^c a todos los IP disponibles ^d al inicio, con excepción de darunavir	2 %	3 %

OBR=régimen de antecedentes optimizado.

^a Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: otoño de 2006. Top HIV Med 2006; 14(3): 125-130.^b Contando únicamente los ARV, sin incluir el ritonavir de baja dosis.^c Basado en el fenotipo (Antivirogram®).^d IP disponibles comercialmente en el momento de la inscripción al ensayo.

En la Tabla 24, se muestran los resultados de la semana 96 para los sujetos en el grupo de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en el ensayo TMC114-C214.

Tabla 24: Resultado virológico del tratamiento aleatorizado del ensayo TMC114-C214 a las 96 semanas

	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + OBR N=297
Éxito virológico ARN de VIH-1 <50 copias/ml	58 %	52 %
Falla virológica ^a	26 %	33 %
Sin datos virológicos en el período de la semana 96 ^b		
Razones		
Suspendió el ensayo debido a un evento adverso o fallecimiento ^c	7 %	8 %
Suspendió el ensayo por otras razones ^d	8 %	7 %
Faltan datos durante el período ^b pero está en el ensayo	1 %	<1 %

N=cantidad total de sujetos con datos, OBR=régimen de antecedentes optimizado.

^a Incluye pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la semana 96 por falta de eficacia o pérdida de esta, pacientes con carga viral de ≥50 copias en la semana 96 y pacientes con cambios en el OBR que no están permitidos en el protocolo.

^b Período de las semanas 90 a 102.

^c Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso o fallecimiento en cualquier momento entre el día 1 y el final del período, si no se obtuvieron datos virológicos sobre el tratamiento durante el período especificado.

^d Otras razones incluye: retiró su consentimiento, pérdida de seguimiento, etc., si la carga viral en el momento de la suspensión fue de <50 copias/ml.

En el ensayo TMC114-C214 a las 96 semanas de tratamiento, la mediana de incremento con respecto a los valores iniciales de los recuentos de células CD4+ fue de 81 células/mm³ en el grupo de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y de 93 células/mm³ en el grupo de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día.

TMC114-C213 y TMC114-C202

Los ensayos TMC114-C213 y TMC114-C202 son ensayos aleatorizados, controlados, de fase 2b, en sujetos adultos con alto nivel de resistencia a IP, que incluyen 2 partes: una parte inicial parcialmente ciega de determinación de dosis, y una segunda parte a largo plazo en la cual todos los sujetos aleatorizados a PREZISTA/ritonavir recibieron la dosis recomendada de 600/100 mg dos veces al día.

Los sujetos infectados por VIH-1 elegibles para estos ensayos tenían niveles de ARN de VIH-1 en plasma superiores a 1000 copias/ml, tratamiento previo con IP, NNRTI y NRTI, al menos una mutación primaria de IP (D30N, M46I/L, G48V, I50L/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M) en la evaluación, y habían estado en un tratamiento estable con IP durante un mínimo de 8 semanas en la evaluación. La aleatorización se estratificó por número de mutaciones de IP, carga viral durante la evaluación y uso de enfuvirtida.

Se evaluó el índice de respuesta virológica en sujetos que recibieron PREZISTA/ritonavir más un OBR, frente a un grupo de control que recibió un tratamiento con IP seleccionado por el investigador más un OBR. Antes de la aleatorización, el investigador seleccionó los IP y OBR según el análisis de resistencia genotípica y los antecedentes del ARV. El OBR consistió en un mínimo de 2 NRTI con o sin enfuvirtida. Los IP seleccionados en el grupo de control fueron: lopinavir en un 36 %, (fos)amprenavir en un 34 %, saquinavir en un 35 % y atazanavir en un 17 %; el 98 % de los sujetos de control recibieron un tratamiento con IP reforzado con ritonavir, en el cual un 23 % de los sujetos de control utilizaron IP de doble refuerzo. Aproximadamente un 47 % de todos los sujetos utilizaron enfuvirtida, y el 35 % del uso fue en sujetos sin tratamiento previo con ENF. La respuesta virológica se definió como una reducción mínima en la carga viral de ARN de VIH-1 en plasma de 1 log₁₀ con respecto a los valores iniciales.

En el análisis de datos agrupados de TMC114-C213 y TMC114-C202, las características demográficas e iniciales estuvieron equilibradas entre el grupo de PREZISTA/ritonavir y el grupo de comparación con IP (consulte la Tabla 25). La Tabla 25 compara las características demográficas e iniciales de los sujetos en el grupo de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y los sujetos en el grupo de comparación con IP en el análisis de datos agrupados de los ensayos TMC114-C213 y TMC114-C202.

Tabla 25: Características demográficas e iniciales de sujetos en los ensayos TMC114-C213 y TMC114-C202 (análisis de datos agrupados)

	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=131	IP de comparación + OBR N=124
Características demográficas		
Mediana de edad (años) (rango, años)	43 (27–73)	44 (25–65)
Sexo		
Masculino	89 %	88 %
Femenino	11 %	12 %
Raza		
Blanca	81 %	73 %
Negra	10 %	15 %
Hispana	7 %	8 %
Características de los valores iniciales		
Nivel plasmático medio inicial de ARN de VIH-1 (log ₁₀ copias/ml)	4.61	4.49
Mediana del recuento inicial de células CD4+ (células/mm ³) (rango, células/mm ³)	153 (3–776)	163 (3–1274)
Porcentaje de pacientes con valor de carga viral inicial ≥100,000 copias/ml	24 %	29 %
Porcentaje de pacientes con recuento inicial de células CD4+ <200 células/mm ³	67 %	58 %
Mediana del factor de cambio de darunavir	4.3	3.3
Mediana del número de factores asociadas con la resistencia ^a :		
Mutaciones de IP	12	12
Mutaciones de NNRTI	1	1
Mutaciones de NRTI	5	5
Porcentaje de pacientes con cantidad de mutaciones primarias de inhibidor de la proteasa al inicio ^a :		
≤1	8 %	9 %
2	22 %	21 %
≥3	70 %	70 %
Mediana del número de agentes ARV utilizados anteriormente ^b :		
NRTI	6	6
NNRTI	1	1
IP (excepto ritonavir de baja dosis)	5	5
Porcentaje de sujetos resistentes ^b a todos los IP disponibles ^c al inicio, con excepción de tipranavir y darunavir	63 %	61 %
Porcentaje de pacientes con uso previo de enfuvirtida	20 %	17 %

OBR=régimen de antecedentes optimizado.

^a Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: otoño de 2006. Top HIV Med 2006; 14(3): 125-130.^b Basado en el fenotipo (Antivirogram®).^c IP disponibles comercialmente en el momento de la inscripción al ensayo.

En la Tabla 26, se muestran los resultados de la semana 96 para los sujetos con la dosis recomendada de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en los estudios agrupados TMC114-C213 y TMC114-C202.

Tabla 26: Resultados del tratamiento aleatorizado hasta la semana 96 de los ensayos TMC114-C213 y TMC114-C202 (análisis de datos agrupados)

	Ensayos aleatorizados TMC114-C213 y TMC114-C202	
	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=131	IP de comparación + OBR N=124
Respuestas virológicas confirmadas de al menos de 1 log ₁₀ de ARN de VIH-1 inferior al valor inicial en la semana 96 (<50 copias/ml en la semana 96)	57 % (39 %)	10 % (9 %)
Fallas virológicas	29 %	80 %
Falta de respuesta inicial ^a	8 %	53 %
Rebote ^b	17 %	19 %
Nunca suprimido ^c	4 %	8 %
Fallecimiento o suspensión por eventos adversos	9 %	3 %
Suspensión por otras razones	5 %	7 %

OBR=régimen de antecedentes optimizado.

^a Sujetos que no lograron, como mínimo, una reducción confirmada de 0.5 log₁₀ en ARN de VIH-1 con respecto a los valores iniciales en la semana 12.^b Sujetos con una respuesta inicial (reducción confirmada de 1 log₁₀ en carga viral) pero sin una reducción confirmada de 1 log₁₀ en la carga viral en la semana 96.^c Sujetos que nunca lograron una reducción confirmada de 1 log₁₀ en la carga viral antes de la semana 96.

En los ensayos agrupados TMC114-C213 y TMC114-C202 después de 48 semanas de tratamiento, la proporción de sujetos con ARN de VIH-1 inferior a 400 copias/ml en el grupo que recibió PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, en comparación con el grupo de IP comparador, fue del 55.0 % y 14.5 %, respectivamente. Además, la media de los cambios en el ARN de VIH-1 en plasma con respecto al valor inicial fue de -1.69 log₁₀ copias/ml en el grupo que recibió PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y de -0.37 log₁₀ copias/ml para el grupo de IP de comparación. El incremento medio con respecto a los valores iniciales de los recuentos de células CD4+ fue superior en el grupo que recibió PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces por día (103 células/mm³) que en el grupo de IP de comparación (17 células/mm³).

14.4 Pacientes pediátricos

Se evaluó el perfil farmacocinético, la seguridad y la actividad antiviral de PREZISTA/ritonavir en 3 estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos.

TMC114-C212

Los pacientes pediátricos con tratamiento previo de 6 a menos de 18 años y peso mínimo de 20 kg se estratificaron según su peso (más de 20 kg a menos de 30 kg, más de 30 kg a menos de 40 kg, 40 kg o más) y recibieron comprimidos de PREZISTA con cápsulas o solución oral de ritonavir más terapia de antecedentes que consistió en al menos dos medicamentos antirretrovirales no inhibidores de la proteasa. Se aleatorizaron 80 pacientes, quienes recibieron al menos una dosis de PREZISTA/ritonavir. Se permitió que los sujetos pediátricos con riesgo de suspender la terapia debido a intolerancia de la solución oral de ritonavir (por ejemplo, aversión al sabor) cambiaran a la formulación en cápsula. De los 44 sujetos pediátricos que tomaron la solución oral de ritonavir, 23 cambiaron a la formulación de cápsula de 100 mg y excedieron la dosis de ritonavir según el peso sin cambios observados en la seguridad.

Los 80 sujetos pediátricos aleatorizados tenían una edad mediana de 14 (rango de 6 a menos de 18 años), y fueron un 71 % de sexo masculino, un 54 % caucásicos, un 30 % de raza negra, un 9 % hispanos y un 8 % otros. El valor inicial promedio de ARN de VIH-1 en plasma fue de 4.64 log₁₀ copias/ml, y la mediana del valor inicial en el recuento de células CD4+ fue de 330 células/mm³ (rango: 6 a 1505 células/mm³). En general, el 38 % de los sujetos pediátricos tuvo niveles iniciales de ARN de VIH-1 en plasma ≥100,000 copias/ml. La mayoría de los sujetos pediátricos (79 %) había utilizado anteriormente al menos un NNRTI y el 96 % de los sujetos pediátricos había usado previamente al menos un IP.

Setenta y siete pacientes pediátricos (96 %) completaron el período de 24 semanas. De los pacientes que suspendieron el tratamiento, uno lo hizo debido a un evento adverso. Otros 2 pacientes suspendieron el tratamiento por otras razones, uno debido a incumplimiento y el otro por cambio de lugar de residencia.

La proporción de sujetos pediátricos con ARN de VIH-1 inferior a 400 copias/ml e inferior a 50 copias/ml fue del 64 % y 50 %, respectivamente. El incremento medio en el recuento de células CD4+ con respecto a los valores iniciales fue de 117 células/mm³.

TMC114-C228

Los sujetos pediátricos con tratamiento previo de 3 a menos de 6 años de edad y peso de 10 kg a menos de 20 kg, recibieron PREZISTA suspensión oral con ritonavir suspensión oral más una terapia de antecedentes consistente en al menos dos medicamentos antirretrovirales activos no inhibidores de la proteasa. Veintinueve sujetos recibieron al menos una dosis de PREZISTA/ritonavir.

La mediana de edad de los 21 sujetos fue 4.4 años (rango de 3 a menos de 6 años), un 48 % era de sexo masculino, un 57 % de raza negra, un 29 % caucásicos y un 14 % otros. La media del ARN plasmático inicial del VIH-1 fue de 4.34 log₁₀ copias/ml, la mediana del recuento inicial de células CD4+ fue de 927 x 10⁶ células/l (rango: 209 a 2,429 x 10⁶ células/l) y la mediana del porcentaje inicial de CD4+ fue del 27.7 % (rango: 15.6 % al 51.1 %). En términos generales, 24 % de los sujetos tenían valor inicial de ARN de VIH-1 en plasma mayor o igual a 100,000 copias/ml. Todos los sujetos habían usado 2 o más NRTI, el 62 % de los sujetos había usado 1 o más NNRTI y el 76 % había usado anteriormente al menos un IP de VIH.

Veinte sujetos (95 %) completaron el período de 48 semanas. Un sujeto suspendió el tratamiento en forma prematura debido a vómitos que se consideraron relacionados con el ritonavir.

La proporción de sujetos pediátricos con ARN de VIH-1 inferior a 50 copias/ml en la semana 48 fue del 71 %. El aumento medio en el porcentaje de CD4+ con respecto a los valores iniciales fue del 4 %. El cambio medio en el recuento de células CD4+ con respecto a los valores iniciales fue de 187 x 10⁶ células/l.

TMC114-C230

Pacientes pediátricos sin tratamiento previo entre 12 y menos de 18 años de edad y con un peso mínimo de 40 kg que recibieron la dosis recomendada para adultos de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día, más la terapia de antecedentes que consistió en al menos dos medicamentos antirretrovirales no inhibidores de la proteasa.

La mediana de edad de los 12 sujetos pediátricos aleatorizados fue 14.4 años (intervalo de 12.6 a 17.3 años), y fueron 33.3 % de sexo masculino, 58.3 % caucásicos y 41.7 % de raza negra. El nivel plasmático medio inicial de ARN del VIH-1 fue de 4.72 log₁₀ copias/ml, y la mediana del valor inicial en el recuento de células CD4+ fue de 282 células/mm³ (rango: 204 a 515 células/mm³). En total, el 41.7 % de los sujetos pediátricos tuvieron un nivel plasmático inicial de ARN de VIH-1 ≥100,000 copias/ml.

Todos los sujetos completaron el período de tratamiento de 48 semanas.

La proporción de sujetos con ARN de VIH-1 inferior a 50 copias/ml e inferior a 400 copias/ml fue del 83.3 % y el 91.7 %, respectivamente. El incremento medio en el recuento de células CD4+ con respecto a los valores iniciales fue de 221 x 10⁶ células/l.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

PREZISTA® (darunavir) suspensión oral de 100 mg/ml es un líquido de color blanco a blanquecino que se comercializa en frascos de color ámbar de dosis múltiples, que contiene 100 mg de darunavir por ml, envasado con una jeringa de dosificación oral de 6 ml con graduaciones de 0.2 ml.

Los comprimidos de PREZISTA® (darunavir) de 75 mg se comercializan como comprimidos recubiertos de color blanco, con forma de cápsulas y con la inscripción "75" en un lado y "TMC" en el otro.

Los comprimidos de PREZISTA® (darunavir) de 150 mg se comercializan como comprimidos recubiertos de color blanco, ovaladas, con la inscripción "150" en un lado y "TMC" en el otro.

Los comprimidos de PREZISTA® (darunavir) de 600 mg se comercializan como comprimidos recubiertos de color naranja, ovaladas, con la inscripción "600MG" en un lado y "TMC" en el otro.

Los comprimidos de PREZISTA® (darunavir) de 800 mg se comercializan como comprimidos recubiertos de color rojo oscuro, ovaladas, con la inscripción "800" en un lado y "T" en el otro.

PREZISTA viene envasado en frascos con la siguiente configuración:

- Suspensión oral de 100 mg/ml, frascos de 200 ml (NDC 59676-565-01)
- Comprimidos de 75 mg, frascos de 480 unidades (NDC 59676-563-01)
- Comprimidos de 150 mg, frascos de 240 unidades (NDC 59676-564-01)
- Comprimidos de 600 mg, frascos de 60 unidades (NDC 59676-562-01)
- Comprimidos de 800 mg, frascos de 30 unidades (NDC 59676-566-30)

Almacenamiento**PREZISTA suspensión oral**

- Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 a 86 °F).
- No refrigerar ni congelar. Evitar la exposición al calor excesivo.
- Almacenar en el envase original.
- Agitar bien antes de cada uso.

PREZISTA comprimidos

- Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F).
- Mantenga PREZISTA fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Indíquelo al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

Instrucciones de uso

Recomiende a los pacientes que tomen PREZISTA y ritonavir con alimentos todos los días con una frecuencia posológica regular, ya que las dosis omitidas pueden ocasionar el desarrollo de resistencia. PREZISTA siempre debe usarse con ritonavir en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Recomendamos a los pacientes que no deben alterar la dosis de PREZISTA o de ritonavir, suspender el uso de ritonavir ni suspender el tratamiento con PREZISTA sin antes consultar con el médico [consulte Posología y forma de administración (2)].

Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes que se han informado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con PREZISTA administrado conjuntamente con 100 mg de ritonavir. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de problemas hepáticos [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Reacciones cutáneas graves

Informe a los pacientes que con PREZISTA administrado conjuntamente con 100 mg de ritonavir, pueden ocurrir reacciones cutáneas que van de leves a graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos y necrólisis epidérmica tóxica. Aconseje a los pacientes que suspendan de inmediato el uso de PREZISTA/ritonavir si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves. Estos pueden incluir, entre otros, sarpullido grave o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares y de las articulaciones, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis o eosinofilia [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Interacciones farmacológicas

PREZISTA/ritonavir puede interactuar con muchos medicamentos; por lo tanto, aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier otro medicamento de venta con o sin receta o de productos naturales, incluida la hierba de San Juan [consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.4, 5.5) e Interacciones farmacológicas (7)].

Anticoncepción

Indique a las pacientes que reciben anticoncepción hormonal combinada o la píldora de progestina sola que utilicen un método anticonceptivo alternativo eficaz (no hormonal) o agreguen un método de barrera durante la terapia con PREZISTA/ritonavir porque los niveles hormonales pueden disminuir [consulte Interacciones farmacológicas (7.3) y Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Redistribución de la grasa

Informe a los pacientes que puede ocurrir una redistribución o acumulación de grasa corporal en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluso con PREZISTA/ritonavir, y que la causa y los efectos para la salud a largo plazo de estas afecciones todavía se desconocen [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato si tienen síntomas de infección, ya que en algunos pacientes con infección por VIH avanzada (SIDA), pueden presentarse signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciarse el tratamiento anti-VIH [consulte Advertencias y precauciones (5.8)].

Registro de embarazos

Informe a las pacientes que existe un registro de embarazos con antirretrovirales para controlar los resultados fetales de mujeres embarazadas expuestas a PREZISTA [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Lactancia

Indique a las mujeres con infección por VIH-1 que no deben amamantar porque pueden transmitirle el VIH-1 al bebé en la leche materna *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Fabricado para:
Janssen Products, LP
Horsham PA 19044, USA

PREZISTA® es una marca registrada de Janssen Pharmaceuticals.

© 2006 Janssen Pharmaceutical Companies

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PREZISTA® (pre-ZIS-ta)
(darunavir)
suspensión oral

PREZISTA® (pre-ZIS-ta)
(darunavir)
comprimido

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar PREZISTA y cada vez que surta la receta. Es posible que este material contenga información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica acerca de su enfermedad o tratamiento.

También lea el folleto de información para el paciente de ritonavir.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre PREZISTA?

- **Pregunte a su proveedor de atención médica o farmacéutico sobre los medicamentos que no se deben tomar con PREZISTA. Para obtener más información, consulte “¿Quiénes no deben tomar PREZISTA?” y “¿Qué debo informarle a mi proveedor de atención médica antes de tomar PREZISTA?”**
- **PREZISTA puede causar problemas hepáticos.** Algunas personas que toman PREZISTA en combinación con ritonavir han desarrollado problemas hepáticos que pueden ser mortales. Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre antes de comenzar y durante el tratamiento con PREZISTA combinado con ritonavir. Si tiene infección por hepatitis B o C crónica, su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre con mayor frecuencia porque tiene más probabilidades de presentar problemas hepáticos. Informe a su proveedor de atención médica si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos.
 - orina oscura (de color té)
 - coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos
 - materia fecal (heces) de color claro
 - náuseas
 - vómitos
 - dolor o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas
 - pérdida del apetito
 - cansancio
- **PREZISTA puede causar reacciones cutáneas o sarpullido, que pueden ser graves o potencialmente mortales.** Algunas veces, estas reacciones cutáneas o sarpullidos cutáneos pueden volverse graves y requerir tratamiento en un hospital. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta un sarpullido. **Suspenda** el tratamiento combinado de PREZISTA y ritonavir e informe de inmediato a su proveedor de atención médica si sufre cambios en la piel con los siguientes síntomas:
 - fiebre
 - cansancio
 - dolor muscular o en las articulaciones
 - ampollas o lesiones en la piel
 - lesiones o úlceras bucales
 - ojos rojos o inflamados, como conjuntivitis

El sarpullido fue más frecuente en personas que tomaban una combinación de PREZISTA y raltegravir que en pacientes que tomaban estos medicamentos en forma separada, pero por lo general fue leve.

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PREZISTA?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es PREZISTA?

PREZISTA es un medicamento recetado contra el VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana tipo 1) que se utiliza con ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y niños de 3 años de edad o más. El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

No se debe usar PREZISTA en niños menores de 3 años.

Cuando se utiliza con otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección por VIH-1, PREZISTA puede ayudar a lo siguiente:

- reducir la cantidad de VIH-1 en su sangre. Esto se denomina “carga viral”.
- aumentar la cantidad de células (T) CD4+ en la sangre para ayudarlo a combatir otras infecciones.

Reducir la cantidad de VIH-1 y aumentar las células (T) CD4+ en la sangre puede mejorar el sistema inmunitario. Esto puede reducir el riesgo de muerte o de contraer infecciones que pueden ocurrir cuando su sistema inmunitario está débil (infecciones oportunistas).

PREZISTA no cura la infección por VIH-1 ni el SIDA. Debe seguir tomando los medicamentos para el VIH-1 para controlar la infección por VIH-1 y disminuir las enfermedades relacionadas con el virus.

Evite hacer cosas que puedan transmitir la infección por VIH-1 a otras personas:

- No comparta ni reutilice agujas u otros equipos de inyección.
- No comparta artículos personales que pudieran tener sangre o fluidos corporales, tales como cepillos dentales o rasuradoras.
- No tenga ningún tipo de relación sexual sin protección. Siempre se debe practicar sexo seguro con un preservativo de látex o poliuretano para disminuir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo prevenir la transmisión del VIH a otras personas, comuníquese con su proveedor de atención médica.

¿Quiénes no deben tomar PREZISTA?

No tome PREZISTA con ningún medicamento que contenga:

- alfuzosina
- colchicina, si tiene problemas renales o hepáticos
- dronedarona
- elbasvir y grazoprevir
- medicamentos que contengan cornezuelo:
 - dihidroergotamina
 - tartrato de ergotamina
 - metilergonovina
- ivabradina
- lomitapida
- lovastatina
- lurasidona
- midazolam, cuando se administra por vía oral
- naloxegol
- pimizida
- ranolazina
- rifampina
- sildenafil, cuando se utiliza para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (PAH)
- simvastatina
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- triazolam

Pueden ocurrir problemas graves si usted o su hijo toman cualquiera de estos medicamentos con PREZISTA. Esta no es una lista completa de medicamentos. Por lo tanto, informe a su proveedor de atención médica sobre **todos los** medicamentos que toma.

¿Qué debo comunicar a mi proveedor de atención médica antes de tomar PREZISTA?

Antes de tomar PREZISTA, informe a su proveedor de atención médica si usted:

- tiene problemas hepáticos, incluso hepatitis B o C
- es alérgico a las sulfamidas
- tiene hiperglucemia (diabetes)
- tiene hemofilia
- tiene cualquier otra enfermedad
- está embarazada o planea quedar embarazada. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada mientras esté tomando PREZISTA.
 - **Registro de embarazos:** existe un registro de embarazo para las mujeres que toman medicamentos antirretrovirales durante el embarazo. El objetivo del registro es recolectar información sobre la salud de la madre y el bebé. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de cómo puede participar en este registro.
- amamanta o piensa amamantar. No amamante si está tomando PREZISTA.
 - No debe amamantar si tiene VIH-1 debido a la posibilidad de transmitirle el VIH-1 a su bebé.
 - Se desconoce si PREZISTA puede pasar a la leche materna.
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las cremas de uso tópico, las vitaminas y los suplementos naturales. Algunos medicamentos interactúan con PREZISTA. **Realice una lista de sus medicamentos para mostrarle al proveedor de atención médica y al farmacéutico.**

- Puede pedirle al proveedor de atención médica o al farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con PREZISTA.
- **No comience a tomar un nuevo medicamento sin informarle a su proveedor de atención médica.** Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar PREZISTA con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar PREZISTA?

- Tome PREZISTA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Debe tomar ritonavir al mismo tiempo que PREZISTA.
- No cambie la dosis de PREZISTA ni suspenda el tratamiento sin antes hablar con su proveedor de atención médica.
- Tome PREZISTA y ritonavir con alimentos.
- Si tiene dificultades para tragar los comprimidos de PREZISTA, también está disponible PREZISTA suspensión oral. Su proveedor de atención médica le ayudará a decidir si los comprimidos o la solución oral de PREZISTA son lo apropiado para usted.
- Si su hijo toma PREZISTA, el proveedor de atención médica del niño determinará la dosis apropiada según el peso del niño. El proveedor de atención médica del niño le dirá cuánto PREZISTA (Comprimidos o suspensión oral) y cuánto ritonavir (cápsulas, comprimidos o solución) debe tomar su hijo. Su hijo debe tomar PREZISTA con ritonavir con alimentos. Si su hijo no tolera la solución oral de ritonavir, solicite asesoría al proveedor de atención médica del niño.
- PREZISTA suspensión oral debe administrarse con la jeringa de dosificación oral provista. Agite bien la suspensión antes de cada uso. **Consulte las "Instrucciones de uso" de PREZISTA suspensión oral para obtener información sobre la manera correcta de preparar y tomar una dosis.**
- Es importante que no se saltee dosis de PREZISTA durante el tratamiento.
- Si toma demasiado PREZISTA, llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PREZISTA?

PREZISTA puede causar efectos secundarios graves, como:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre PREZISTA?”
- **Diabetes y azúcar alta en la sangre (hiperglucemia).** Algunas personas que toman inhibidores de la proteasa, como PREZISTA, pueden tener altos niveles de azúcar, desarrollar diabetes o empeorar su diabetes. Informe a su proveedor de atención médica si nota un aumento en la sed o si orina con mayor frecuencia al estar tomando PREZISTA.
- En las personas que toman medicamentos para el VIH-1 pueden producirse **cambios en la grasa corporal**. Los cambios pueden incluir un aumento en la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello (“joroba de búfalo”), las mamas y alrededor de la parte media del cuerpo (el tronco). También puede ocurrir pérdida de grasa en las piernas, los brazos y el rostro. Se desconoce la causa y los efectos a largo plazo de estas afecciones para su salud.
- Pueden ocurrir **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria)** cuando comienza a tomar medicamentos para el VIH-1. Es posible que su sistema inmunitario esté más fuerte y comience a combatir infecciones que habían estado ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si comienza a tener nuevos síntomas después de empezar a tomar los medicamentos para el VIH-1.
- **Aumento de hemorragia en las personas con hemofilia.** Algunas personas con hemofilia experimentan un aumento de hemorragias con los inhibidores de la proteasa, incluido PREZISTA.

Algunos de los efectos secundarios más comunes de PREZISTA son:

- | | |
|--------------|---------------------------------|
| • diarrea | • dolor de cabeza |
| • náuseas | • dolor de estómago (abdominal) |
| • sarpullido | • vómitos |

Comuníquese a su proveedor de atención médica si experimenta algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de PREZISTA.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar PREZISTA?

- Conserve la suspensión oral y los comprimidos de PREZISTA a temperatura ambiente, a 25 °C (77 °F).
- No refrigere ni congele PREZISTA suspensión oral.
- Mantenga PREZISTA suspensión oral lejos del calor intenso.
- PREZISTA suspensión oral debe almacenarse en el envase original.

Mantenga PREZISTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de PREZISTA.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que se enumeran en el folleto de Información para el paciente. No utilice PREZISTA para una afección para la que no fue recetado. No administre PREZISTA a otras personas, aunque tengan la misma afección que usted. Puede hacerles daño.

En este folleto, se resume la información más importante acerca de PREZISTA. Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede solicitar a su proveedor de atención médica o al farmacéutico información sobre PREZISTA que se redactó para profesionales médicos. Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736.

¿Cuáles son los componentes de PREZISTA?

Componente activo: darunavir

Componentes inactivos:

PREZISTA suspensión oral: ácido cítrico monohidratado, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidroxipropilcelulosa, sabor enmascarante, metilparabeno sódico, celulosa microcristalina, agua purificada, carboximetilcelulosa sódica, sabor a crema de fresa y sucralosa.

PREZISTA comprimidos de 75 mg y 150 mg: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. El recubrimiento contiene lo siguiente: OPADRY® de color blanco (polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio).

PREZISTA comprimidos de 600 mg: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. El recubrimiento contiene lo siguiente: OPADRY® de color naranja (amarillo FD&C n.º 6, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio).

PREZISTA comprimidos de 800 mg: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hipromelosa. El recubrimiento contiene lo siguiente: OPADRY® de color rojo oscuro (óxido de hierro rojo, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio).

Fabricado para: Janssen Products, LP, Horsham PA 19044, USA
PREZISTA® es una marca registrada de Janssen Pharmaceuticals
© 2006 Janssen Pharmaceutical Companies

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 03/2023

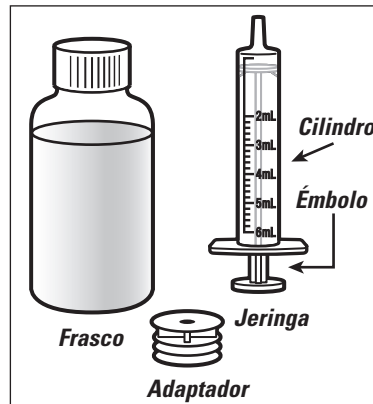
INSTRUCCIONES DE USO

PREZISTA (pre-ZIS-ta) (darunavir) suspensión oral

Asegúrese de leer, entender y seguir estas instrucciones de uso, para que mida y tome PREZISTA suspensión oral correctamente. Pregunte a su proveedor de atención médica si tiene dudas.

Cada caja de PREZISTA suspensión oral contiene:

- 1 frasco de PREZISTA suspensión oral
- Jeringa de dosificación oral
- 1 adaptador para jeringa oral



Información importante para el uso:

- Agite bien la suspensión oral de PREZISTA antes de cada uso.
- PREZISTA suspensión oral debe administrarse con la jeringa de dosificación oral provista, para asegurarse de medir la cantidad correcta. La jeringa de dosificación oral que se incluye con PREZISTA suspensión oral no debe utilizarse para ningún otro medicamento.

1. Agite el frasco.

- Agite bien el frasco antes de cada uso (vea la Figura A).

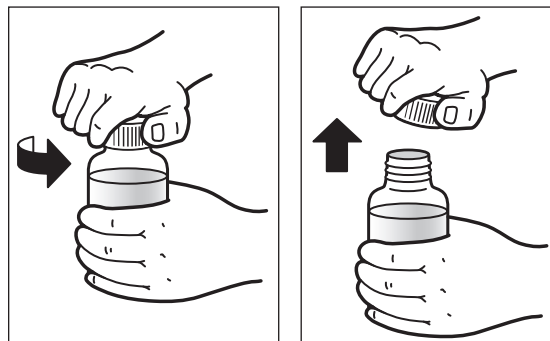
Figura A: Agite el frasco



2. Abra el frasco de PREZISTA suspensión oral.

- Abra el frasco presionando la tapa hacia abajo y girándola en el sentido indicado por la flecha (en sentido contrario a las agujas del reloj) (vea la Figura B).

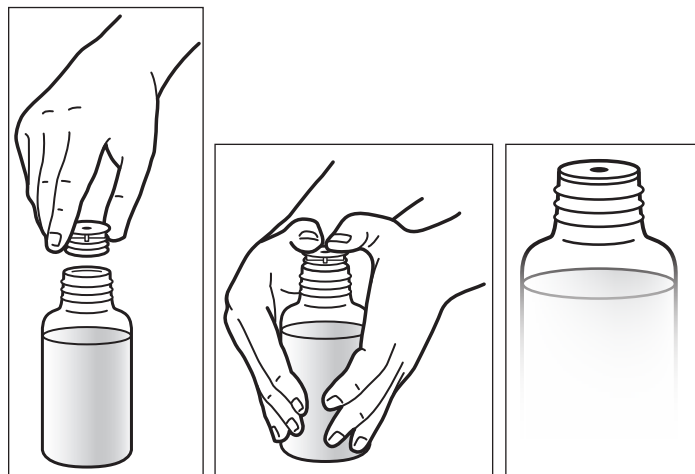
Figura B: Apertura del frasco



3. La primera vez que use un frasco de PREZISTA suspensión oral:

- Inserte el adaptador de jeringa oral en el frasco. Presione el adaptador hasta que quede al ras con la parte superior del frasco (vea la Figura C).
- **No** extraiga el adaptador de jeringa oral del frasco después de insertarlo.

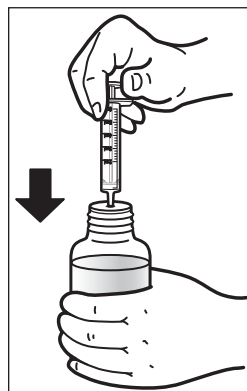
Figura C: Inserción del adaptador



4. Inserte la jeringa de dosificación oral.

- Presione el émbolo de la jeringa completamente hacia abajo.
- Inserte la jeringa en la abertura del adaptador de jeringa oral hasta que quede firme en su sitio (vea la Figura D).

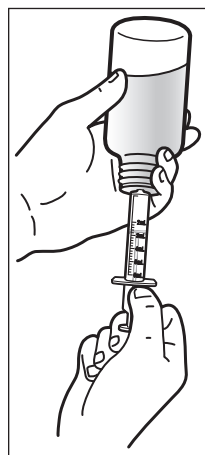
Figura D: Inserción de la jeringa



5. Extraiga la cantidad prescrita de PREZISTA suspensión oral.

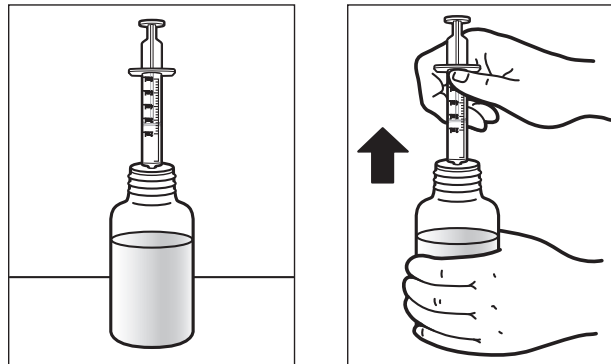
- Ponga el frasco boca abajo. Tire suavemente del émbolo de la jeringa hasta que la parte inferior del émbolo quede alineada con las marcas de la jeringa correspondientes a la dosis prescrita (vea la Figura E). Si se forman burbujas de aire en la jeringa, presione el émbolo para vaciar en el frasco la suspensión oral que haya en la jeringa. Luego, repita los pasos 4 y 5.
- Si su dosis prescrita de PREZISTA suspensión oral o la de su hijo supera los 6 ml, deberá dividir la dosis. Siga las instrucciones que le dé su proveedor de atención médica o farmacéutico sobre cómo dividir la dosis.

Figura E: Extracción de la suspensión oral



6. Ponga el frasco boca arriba y extraiga la jeringa del frasco, tirando en forma recta hacia arriba de la jeringa de dosificación oral (vea la Figura F).

Figura F: Extracción de la jeringa

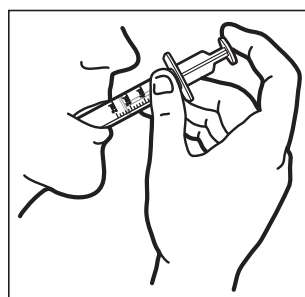


7. Tome la dosis de PREZISTA.

- Coloque la punta de la jeringa de dosificación oral en la boca.
- Presione el émbolo de la jeringa hacia la boca (vea la Figura G).

Si su dosis prescrita o la de su hijo supera los 6 ml, deberá dividir la dosis. Siga las instrucciones que le dé su proveedor de atención médica o farmacéutico sobre cómo dividir la dosis y repita los pasos 4 al 7.

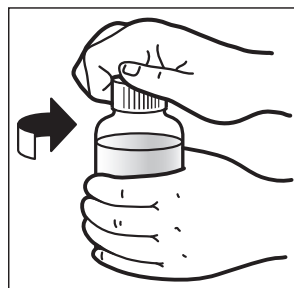
Figura G: Toma de la dosis de PREZISTA



8. Cierre el frasco con la tapa después de usarlo.

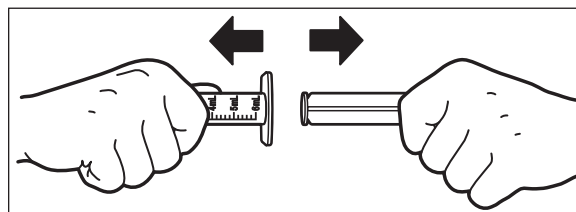
- Cierre el frasco girando la tapa en el sentido indicado por la flecha (en el sentido de las agujas del reloj) (vea la Figura H).

Figura H: Cierre del frasco



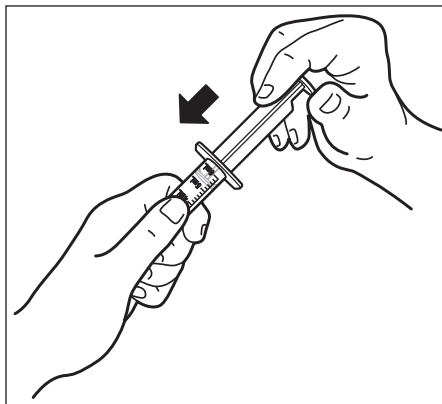
9. Retire el émbolo del barril tirando del émbolo y del cilindro para separarlos (vea la Figura I). Enjuague ambas partes de la jeringa (Ver Figura I). Enjuague ambas partes de la jeringa

Figura I: Retiro del émbolo del cilindro



10. Después de secar las partes al aire, vuelva a armar la jeringa para la dosis oral insertando el émbolo en el cilindro (vea la Figura J). Guarde la jeringa de dosificación oral con PREZISTA suspensión oral.

Figura J: Rearmado de la jeringa



¿Cómo debo almacenar PREZISTA?

- Almacene PREZISTA suspensión oral y la jeringa de dosificación oral a temperatura ambiente de 25 °C (77 °F).
- No refrigere ni congele PREZISTA suspensión oral.
- Mantenga PREZISTA suspensión oral lejos del calor intenso.
- Almacene PREZISTA suspensión oral en el envase original.

Mantenga PREZISTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Estas instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

Fabricado para:

Janssen Products, LP, Horsham PA 19044

Revisado: mayo de 2022

© 2006 Janssen Pharmaceutical Companies

cp-235898v6