



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-68761397-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-68761397-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PREZISTA / DARUNAVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DARUNAVIR (COMO ETANOLATO) 75 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg; aprobada por Certificado N° 53448.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PREZISTA / DARUNAVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DARUNAVIR (COMO ETANOLATO) 75 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-07005176-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53448, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y nuevos prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-68761397-APN-DGA#ANMAT

**PREZISTA®
DARUNAVIR**
75 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria estadounidense

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de PREZISTA® 75 mg contiene: Darunavir 75 mg (correspondiente a 81,31 mg de etanolato de darunavir).

Excipientes: Núcleo del comprimido: Mezcla (Celulosa microcristalina, Sílice coloidal anhidro), Crospovidona, Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: Opadry II blanco 85F18422 (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio (E171), Talco).

Cada comprimido recubierto de PREZISTA® 150 mg contiene: Darunavir 150 mg (correspondiente a 162,62 mg de etanolato de darunavir).

Excipientes: Núcleo del comprimido: Mezcla (Celulosa microcristalina 98 % P/P, Sílice coloidal anhidro 2% P/P), Crospovidona, Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: Opadry II blanco 85F18422 (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio (E171), Talco).

Cada comprimido recubierto de PREZISTA® 300 mg contiene: Darunavir 300 mg (correspondiente a 325,23 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes: Núcleo del comprimido: Mezcla (Celulosa microcristalina 98 % P/P, Sílice coloidal anhidro 2% P/P), Crospovidona, Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: Opadry II Naranja 85F13962 (Polivinil alcohol- parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio, Talco, FD&C Amarillo # 6).

Cada comprimido recubierto de PREZISTA® 400 mg contiene: Darunavir 400 mg (correspondiente a 433,64 mg de etanolato de darunavir).

Excipientes: Núcleo del comprimido: Mezcla (Celulosa microcristalina 98 % P/P, Dióxido de Silicio coloidal 2% P/P), Crospovidona, Dióxido de Silicio coloidal, Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: Opadry II Naranja 85F13962 (Polivinil alcohol- parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio, Talco, FD&C Amarillo # 6).

Cada comprimido recubierto de PREZISTA® 600 mg contiene: Darunavir 600 mg (correspondiente a 650,46 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes: Núcleo del comprimido: Mezcla (Celulosa microcristalina 98 % P/P, Dióxido de Silicio coloidal 2% P/P), Crospovidona, Dióxido de Silicio coloidal, Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: Opadry II Naranja 85F13962 (Polivinil alcohol- parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio, Talco, FD&C Amarillo # 6).

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

HA approval date:


Farm. HUETPING TSONG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Cada comprimido recubierto de PREZISTA® 800 mg contiene: Darunavir 800 mg (correspondiente a 867,28 mg de etanolato de darunavir).

Excipientes: Núcleo del comprimido: Hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, Crospovidona, Dióxido de Silicio coloidal, Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: Opadry II rojo oscuro 85F150004 (Polivinil alcohol- parcialmente hidrolizado, PEG 3350/Macrogol 3350/Macrogol 4000, Dióxido de titanio, Talco, óxido de hierro rojo).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antirretroviral de uso sistémico. Inhibidores de proteasa, código ATC: J05AE10.

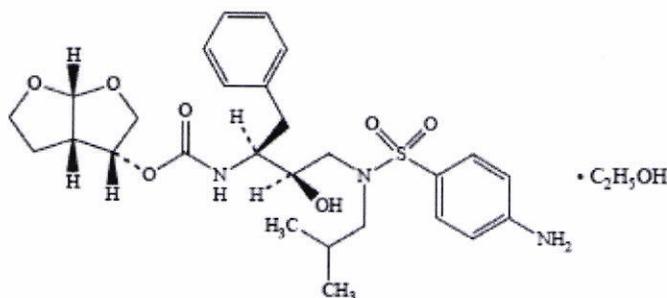
INDICACIONES

PREZISTA® coadministrado con ritonavir (PREZISTA®/ritonavir), en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad y mayores (ver “Uso en Poblaciones Específicas” y “Estudios Clínicos”).

DESCRIPCIÓN

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

PREZISTA® (darunavir), en la forma de etanolato de darunavir, tiene el siguiente nombre químico: ácido [(1S,2R)-3-[[[4-aminofenil]sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-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 posee la siguiente fórmula estructural:



El etanolato de darunavir es un polvo blanco a blanquecino con una solubilidad de aproximadamente 0,15 mg/ml en agua a 20°C.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Los comprimidos de PREZISTA® 75 mg se encuentran disponibles como comprimidos recubiertos blancos, con forma capsulada, para administración oral. Cada comprimido recubierto de 75 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 75 mg de darunavir.

Los comprimidos de PREZISTA® 150 mg se encuentran disponibles como comprimidos recubiertos blancos, con forma ovalada, para administración oral. Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 150 mg de darunavir.

Los comprimidos de PREZISTA® 300 mg se encuentran disponibles como comprimidos recubiertos ovalados de color anaranjado, para administración oral. Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 300 mg de darunavir.

Los comprimidos de PREZISTA® 400 mg se encuentran disponibles como comprimidos recubiertos ovalados de color anaranjado claro, para administración oral. Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 400 mg de darunavir.

Los comprimidos de PREZISTA® 600 mg se encuentran disponibles como comprimidos recubiertos ovalados de color anaranjado, para administración oral. Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 600 mg de darunavir.

Los comprimidos de PREZISTA® 800 mg se encuentran disponibles como comprimidos recubiertos ovalados de color rojo oscuro, para administración oral. Cada comprimido recubierto de 800 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 800 mg de darunavir.

Durante el almacenamiento, se puede producir la conversión parcial de etanolato a hidrato; sin embargo, esto no afecta la calidad o rendimiento del producto.

Todas las dosificaciones de PREZISTA® se expresan en términos de la forma libre de darunavir.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Darunavir es un medicamento antiviral contra VIH-1 (ver “Microbiología”).

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

En un estudio exhaustivo de QT/QTc en 40 sujetos sanos, PREZISTA®/ritonavir en dosis de 1,33 veces la dosis máxima recomendada no afectó el intervalo QT/QTc.

Farmacocinética

Farmacocinética en adultos

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
60-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

General

Darunavir es metabolizado principalmente por el CYP3A. Ritonavir inhibe al CYP3A, por lo tanto, aumenta las concentraciones plasmáticas de darunavir. Cuando se administró una dosis única de PREZISTA® 600 mg por vía oral en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día, hubo un aumento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica a darunavir. Por lo tanto, PREZISTA® sólo debe utilizarse en combinación con 100 mg de ritonavir para lograr exposiciones adecuadas a darunavir.

La farmacocinética de darunavir, coadministrado con una dosis baja de ritonavir (100 mg), ha sido evaluada en voluntarios adultos sanos y en sujetos infectados con VIH-1. La Tabla 1 muestra las estimaciones farmacocinéticas poblacionales de darunavir después de la administración oral de PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (basado en el muestreo disperso en 285 pacientes en el estudio TMC114-C214, 278 pacientes en el estudio TMC114-C229 y 119 pacientes [datos integrados] de los estudios TMC114-C202 y TMC114-C213) y PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día (basado en el muestreo disperso en 335 pacientes en el estudio TMC114-C211 y 280 pacientes en el estudio TMC114-C229) para pacientes infectados con VIH-1.

Tabla 1: Estimaciones Farmacocinéticas poblacionales de Darunavir con PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día (Estudio TMC114-C211, análisis de 48 semanas, y estudio TMC114-C229, análisis de 48 semanas) y PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (Estudio TMC114-C214, análisis de 48 semanas, Estudio TMC114-C229, análisis de 48 semanas y datos integrados de los Estudios 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)*					
Media ± Desvío 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 (67747-212980)
C _{0h} (ng/ml)					
Media ± Desvío 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 sujetos con datos
 *AUC_{24h} se calcula como AUC_{12h} * 2

Absorción y Biodisponibilidad

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: KY

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUELPIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

Darunavir, coadministrado con 100 mg de ritonavir dos veces al día, se absorbió luego de su administración oral con un T_{max} de aproximadamente 2,5 - 4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir solo y luego de la coadministración con 100 mg de ritonavir dos veces al día fue de 37% y de 82%, respectivamente. Los datos *in vivo* sugieren que PREZISTA®/ritonavir es un inhibidor de la glicoproteína-P transportadora (P-gp).

Efectos de los Alimentos sobre la Absorción Oral

Al administrar comprimidos de PREZISTA® con alimentos, la C_{max} y el AUC de darunavir, coadministrado con ritonavir, son aproximadamente 40% más altas en relación con el estado de ayuno. Dentro del rango de las comidas estudiadas, la exposición de darunavir es similar. El contenido calórico total de las diversas comidas evaluadas osciló entre las 240 Kcal (12 gr de grasa) a 928 Kcal (56 gr de grasas).

Distribución

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

Metabolismo

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLMs) indican que darunavir experimenta principalmente el metabolismo oxidativo. Darunavir es extensamente metabolizado por enzimas CYP, principalmente por CYP3A. Un estudio de balance de masa en voluntarios sanos mostró que luego de la administración de una dosis única de 400 mg de ^{14}C -darunavir, coadministrado con 100 mg de ritonavir, la mayor parte de radioactividad en plasma se debió a darunavir. Se identificaron por lo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir en seres humanos; todos mostraron actividad que fue al menos el 90% menor que la actividad de darunavir contra el VIH-1 de tipo salvaje.

Eliminación

Un estudio de balance de masa en voluntarios sanos demostró que luego de la administración de una dosis única de 400 mg de ^{14}C -darunavir, coadministrado con 100 mg de ritonavir, aproximadamente el 79,5% y el 13,9% de la dosis administrada de ^{14}C -darunavir se pudo recuperar en las heces y orina, respectivamente. Darunavir inalterado constituyó aproximadamente el 41,2% y el 7,7% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente. La vida media de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas al coadministrarse con ritonavir. Luego de la administración intravenosa, el aclaramiento de darunavir, administrado solo y coadministrado con 100 mg de ritonavir dos veces al día fue de 32,8 L/hora y 5,9 L/hora, respectivamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Hepática

Darunavir se metaboliza principalmente por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos de darunavir en el estado estacionario fueron similares después de la coadministración de dosis múltiples de PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en sujetos con función hepática normal (n=16), con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh, n = 8) y moderada (Clase B de Child-Pugh, n = 8). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa

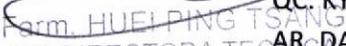
Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:


Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

AR-DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Página 72 de 350

Página 5 de 63

sobre la farmacocinética de darunavir (ver “Posología y forma de Administración” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

Coinfección con el Virus de la Hepatitis B o Hepatitis C

El análisis de 48 semanas de los datos a partir de los Estudios TMC 114-C211 y TMC 114-C214 en sujetos infectados con VIH-1 indicó que el estado de coinfección con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C no tuvo efecto aparente sobre la exposición a darunavir.

Insuficiencia Renal

Los resultados de un estudio de balance de masa con ¹⁴C-PREZISTA®/ritonavir demostraron que, aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada de darunavir se excreta en la orina como droga inalterada. Debido a que darunavir y ritonavir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que sean eliminados significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Un análisis farmacocinético poblacional demostró que la farmacocinética de darunavir no se vio significativamente afectada en los sujetos infectados con VIH con insuficiencia renal moderada (ClCr entre 30-60 ml/min, n=20). No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes infectados con VIH-1 con insuficiencia renal severa o con insuficiencia renal terminal (ver “Uso en Poblaciones Específicas”).

Sexo

El análisis farmacocinético poblacional mostró una exposición media más alta a darunavir en mujeres infectadas con VIH-1 en comparación con los hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

Raza

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

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes infectados con VIH-1 mostró que la farmacocinética de darunavir no fue considerablemente diferente en el rango etario (18 a 75 años) evaluado en sujetos infectados con VIH-1 (n=12, edad ≥ 65) (ver “Uso en Poblaciones Específicas”).

Pacientes Pediátricos

PREZISTA®/ritonavir administrados dos veces al día

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir en 93 sujetos pediátricos de 3 a menos de 18 años de edad infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento antirretroviral y con un peso de al menos 10 kg, mostró que las dosis administradas basadas en el peso produjeron una exposición a darunavir similar en comparación con las exposiciones logradas en adultos con experiencia en el tratamiento que reciben PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (ver “Posología y forma de Administración”).

PREZISTA®/ritonavir administrado una vez al día

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir en 12 sujetos pediátricos infectados con VIH-1, sin experiencia en el tratamiento antirretroviral, de 12 a menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, recibiendo PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día, resultó en una exposición similar a darunavir en comparación a la exposición a darunavir alcanzada en pacientes adultos, sin experiencia en el tratamiento antirretroviral, que recibían PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día (ver “Posología y forma de administración”).

Basado en modelado y simulación farmacocinética poblacional, se prevé que el régimen de dosificación propuesto de PREZISTA®/ritonavir una vez al día para pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 años de edad, resultará en una exposición a darunavir similar comparable con aquella de adultos sin experiencia en tratamiento que reciben PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día (ver “Posología y forma de administración”).

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales en sujetos pediátricos con PREZISTA®/ritonavir administrado una o dos veces al día están resumidos en la tabla a continuación:

Tabla 2: Estimaciones de farmacocinética poblacional de la exposición a darunavir (Estudio TMC114-C230, estudio TMC114-C212 y estudio TMC114-C228) después de la administración de las dosis en la Tabla 18

Parámetro	PREZISTA®/ ritonavir una vez al día	PREZISTA®/ritonavir dos veces al día		
	TMC114-C230 ^β N=12	TMC114-C212 N=74	TMC114-C228*	
			10 a menos de 15 kg [‡] N=10	15 a menos de 20 kg [§] N=13
AUC _{24h} (ng•h/ml) [†]				
Media ± desvío 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 ± desvío Estándar	2141 ± 865	3948 ± 1363	4510 ± 2031	4848 ± 2143
Mediana (Rango)	2234 (542-3776)	3888 (1836-7821)	4126 (2456-9361)	3927 (3046-10292)

N = número de sujetos con datos.

*Sujetos que pueden haber contribuido datos farmacocinéticos a ambos grupos de 10 a menos de 15 kg de peso y de 15 a menos de 20 kg de peso.

[†]AUC_{24h} se calcula como AUC_{12h}*2.

[‡] Calculado de parámetros farmacocinéticos individuales estimados para Semana 2 y Semana 4, basado en el análisis de la 48 semanas que evaluó una dosis de darunavir de 20 mg/kg dos veces al día con ritonavir 3 mg/kg dos veces al día.

[§] El grupo de 15 a menos de 20 kg de peso recibió 380 mg (3,8 ml) de PREZISTA® suspensión oral 2 veces al día con 48 mg (0,6 ml) de ritonavir solución oral 2 veces al día en TMC114-C228. Calculado de parámetros farmacocinéticos individuales estimados para semana 2 post-visita de ajuste de dosis; semana 24 y semana 48,

Specialist: CPB

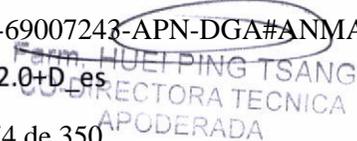
MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D es



basado en el análisis de la 48 semanas que evaluó una dosis de darunavir de 380 mg dos veces al día.

^β Resumen estadístico para estimados de parámetros farmacocinéticos poblacionales para DRV luego de la administración de DRV/rtv a 800/100 mg por día en sujetos infectados con VIH-1 sin experiencia en el tratamiento desde 12 a < 18 años de edad – Análisis de 48 semanas.

Embarazo y Posparto

La exposición a darunavir y a ritonavir total después de la toma de PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral fue, generalmente, menor durante el embarazo en comparación con el posparto (ver las Tabla 3 y Tabla 4 y la Figura 1).

Tabla 3: Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de PREZISTA®/ritonavir en dosis de 600/100 mg dos veces al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el 2^{do} trimestre del embarazo, el 3^{er} trimestre del embarazo y el posparto

Farmacocinética de darunavir total (media ± desvío estándar)	2° Trimestre del embarazo (n=11)*	3° Trimestre del embarazo (n=11)	Período posparto (6-12 semanas) (n=11)
C _{máx} , ng/ml	4601 ± 1125	5111 ± 1517	6499 ± 2411
AUC _{24h} , ng.h/ml‡	77900 ± 20020	87400 ± 32800	110600 ± 54040
C _{mín} , ng/ml†	1980 ± 839,9	2498 ± 1193	2711 ± 268

*n=10 para AUC_{24h}

†excluido valor C_{mín} inferior a LLOQ, n=10 para referencia

‡ AUC_{24h} is calculated as AUC_{12h}*2.

Tabla 4: Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de PREZISTA®/ritonavir en dosis de 800/100 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral durante el 2^{do} trimestre del embarazo, el 3^{er} trimestre del embarazo y el posparto

Farmacocinética de darunavir total (media ± desvío estándar)	2° Trimestre del embarazo (n=16)	3° Trimestre del embarazo (n=14)	Período posparto (6-12 semanas) (n=15)
C _{máx} , ng/ml	4988 ± 1551	5138 ± 1243	7445 ± 1674
AUC _{24h} , ng.h/ml	61303 ± 16232	60439 ± 14052	94529 ± 28572
C _{mín} , ng/ml*	1193 ± 509	1098 ± 609	1572 ± 1108

* N=12 para el posparto, N=15 para el 2° trimestre y N=14 para el 3° trimestre

Debido al aumento de la fracción no unida de darunavir durante el embarazo en comparación con el postparto, exposiciones a darunavir no unido fueron menos reducidas durante el embarazo en comparación con el postparto. Reducciones en la exposición durante el embarazo fueron mayores para el régimen de una vez al día en comparación con el régimen de dos veces al día (ver Figura 1).

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

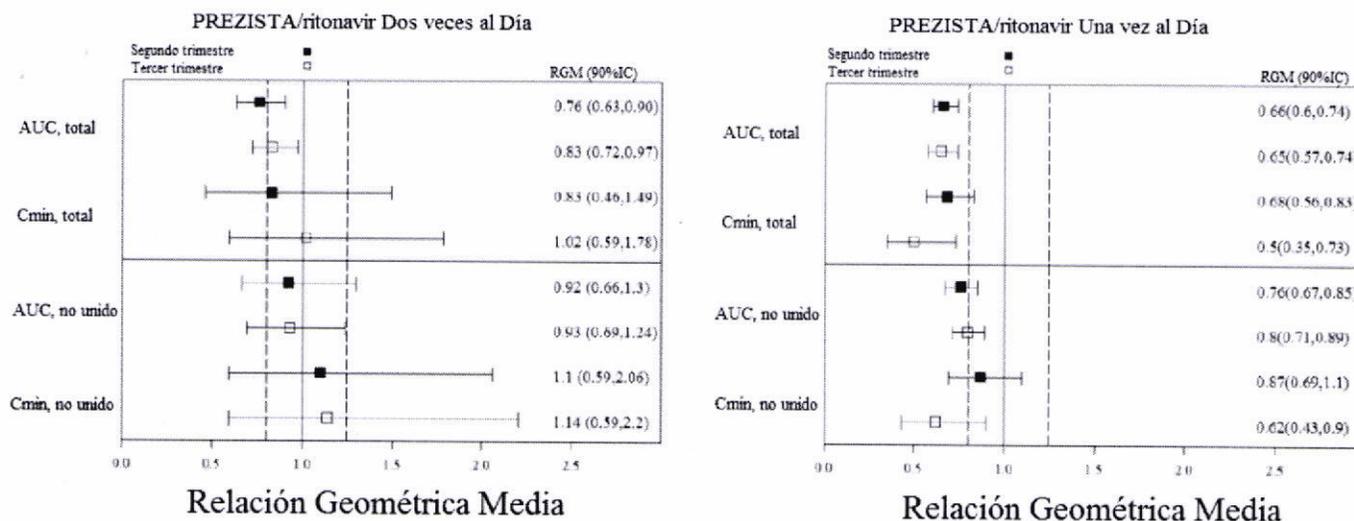
QC: KY

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es


 Farm. HUIPING TSANG
 IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA

Figura 1: Resultados farmacocinéticos (comparación intraindividual) de darunavir total y no unido después de administración de PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día o 800/100 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el 2^{do} y 3^{er} trimestre del embarazo en comparación con el postparto



Referencia: 90% IC: intervalo de confianza del 90%; RGM: relación geométrica media. Línea vertical sólida: relación de 1,0; líneas verticales punteadas: líneas de referencia de 0,8 y 1,25.

Interacciones Medicamentosas

(Ver también “Contraindicaciones”, “Advertencias y Precauciones” e “Interacciones Medicamentosas”).

Darunavir coadministrado con ritonavir es un inhibidor del CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La coadministración de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A y CYP2D6, o transportados por P-gp, puede resultar en un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y eventos adversos.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por el CYP3A. Datos *in vitro* indican que darunavir puede ser un sustrato de P-gp. Es de esperar que los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, resultado en concentraciones plasmáticas disminuidas de darunavir y ritonavir. La coadministración de darunavir y ritonavir y otros medicamentos que inhiban el CYP3A o la P-gp puede disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir y puede resultar en concentraciones plasmáticas aumentadas de darunavir y ritonavir.

Se realizaron estudios sobre interacciones medicamentosas con darunavir y otros medicamentos que pudieran ser coadministrados y algunos medicamentos comúnmente utilizados como pruebas para las interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la coadministración de darunavir sobre Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: KY

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

FORM HUI PING TSANG
 99-BREG FORA 03/10/2019
 APODERADA

los valores del AUC, C_{max} y C_{min} se resumen en la Tabla 5 (efectos de otros medicamentos sobre darunavir) y la Tabla 6 (efectos de darunavir sobre otros medicamentos). Para más información sobre las recomendaciones clínicas, ver “Interacciones medicamentosas”.

Se han realizado varios estudios de interacción con una dosis distinta a la recomendada del medicamento coadministrado o de darunavir; sin embargo, los resultados aplican a la dosis recomendada del medicamento coadministrado y/o darunavir.

Tabla 5: Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos para Darunavir en Presencia de Medicamentos Coadministrados

Medicamento Coadministrado	Dosis/Cronograma		N	PK	Relación Media LS % (IC del 90%) de los arámetros farmacocinéticos de <u>darunavir</u> con/sin medicamento coadministrado Sin efecto = 1,00		
	Medicamento Coadministrado	Darunavir/ritonavir			C_{max}	AUC	C_{min}
Coadministración con otros inhibidores de la proteasa de VIH							
Atazanavir	300 mg q.d.*	400/100 mg b.i.d.†	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.‡	14	↓	0,79 (0,67-0,92)	0,62 (0,53-0,73)	0,49 (0,39-0,63)
	533/133,3 mg b.i.d.	1200 mg b.i.d.‡	15	↓	0,79 (0,64-0,97)	0,59 (0,50-0,70)	0,45 (0,38-0,52)
Cápsulas de gelatina dura de Saquinavir	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)
Coadministración con otros antirretrovirales contra 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 ^s (1,14-1,73)	1,24 ^s (0,97-1,57)	1,02 ^s (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)
Tenofovir disoproxil fumarato	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)
Coadministración con inhibidores de la proteasa NS3-4A del VHC							
Simeprevir	50 mg q.d. ^e	800 mg q.d.	25 ⁺	↑	1,04 (0,99-1,10)	1,18 (1,11-1,25)	1,31 (1,13-1,52)

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Coadministración con otras Drogas							
Artemether/ lumefantrine	80/480 mg (6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	600/100 mg día 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)
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)	NA
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)
Rifabutin	150 mg q.o.d. [¶]	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 sujetos con información.

* q.d. = una vez al día

† b.i.d. = dos veces al día

‡ Los parámetros farmacocinéticos de darunavir en este estudio fueron comparados con los parámetros posteriores a la administración de PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día.

§ Relación basada sobre una comparación entre estudios

¶ q.o.d. = día por medio

‡ La dosis de simeprevir en este estudio de interacción fue de 50 mg cuando fue coadministrado en combinación con PREZISTA®/ritonavir comparado con 150 mg una vez al día en el grupo de tratamiento de sólo simeprevir.

+ Número máximo de sujetos

Tabla 6: Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos para Medicamentos Coadministrados ante la Presencia de PREZISTA®/Ritonavir

Droga Coadministrada	Dosis/Cronograma		N	PK	Proporción Media LS % (CI del 90%) de los parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado con/sin Darunavir Sin efecto = 1,00		
	Medicamento Coadministrado	Darunavir/ritonavir			C _{max}	AUC	C _{min}
Coadministración con otros inhibidores de la proteasa del VIH							
Atazanavir	300 mg q.d.* /100 mg ritonavir q.d. administrado solo	400/100 mg b.i.d. [†]	13	↔	0,89 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	1,52 (0,99-2,34)
	300 mg q.d. cuando se						

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

	administra con darunavir/ritonavir						
Indinavir	800 mg b.i.d./100 mg ritonavir b.i.d. cuando se administra solo 800 mg b.i.d. cuando se coadministra 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.‡ 533/133,3 mg b.i.d.‡	1200/100 mg b.i.d. 1200 mg b.i.d.	14 15	↔ ↔	0,98 (0,78-1,22) 1,11 (0,96-1,30)	1,09 (0,86-1,37) 1,09 (0,96-1,24)	1,23 (0,90-1,69) 1,13 (0,90-1,42)
Cápsulas de gelatina dura de Saquinavir	1000 mg b.i.d./100 mg ritonavir b.i.d. cuando se administra solo 1000 mg b.i.d. cuando se administra 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)

Coadministración con otros antirretrovirales contra 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 ^Ω (0,56 - 0,69)
Dolutegravir	50 mg q.d.	600/100 mg b.i.d. con 200 mg b.i.d. de etravirina	9	↓	0,88 (0,78 - 1,00)	0,75 (0,69 - 0,81)	0,63 ^Ω (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)
Tenofovir disoproxil fumarato	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 de etravirina b.i.d.	10	↑	1,77 (1,20-2,60)	3,10 (2,57-3,74)	5,27 (4,51-6,15)

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

Coadministración con Inhibidores de la proteasa NS3-4A del VHC							
Simeprevir	50 mg q.d. ^e	800/100 mg q.d.	25 ⁺	↑	1,79 (1,55-2,06)	2,59 (2,15-3,11)	4,58 (3,54-5,92)
Coadministración con otros medicamentos							
Atorvastatina	40 mg q.d. cuando se administra solo 10 mg q.d. cuando se administra 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)
Artemether	80 mg dosis única	600/100 mg b.i.d.	15	↓	0,85 (0,68-1,05)	0,91 (0,78-1,06)	-
Dihidroartemisinina			15	↑	1,06 (0,82-1,39)	1,12 (0,96-1,30)	-
Artemether	Artemether/ 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)
Dihidroartemisinina			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 ^s (0,79-1,08)	0,89 ^s (0,78-1,02)	0,98 ^s (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)
Carbamazepina epóxido			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)
Dextrometorfan	30 mg	600/100 mg b.i.d.	12	↑	2,27 (1,59-3,26)	2,70 (1,80-4,05)	-
Dextrorfan			↑	0,87 (0,77-0,98)	0,96 (0,90-1,03)	-	
Digoxina	0,4 mg	600/100 mg b.i.d.	8	↑	1,15 (0,89-1,48)	1,36 (0,81-2,27)	-
Etinil Estradiol (EE) Noretindrona (NE)	noretindrona + etinil estradiol 1/35 (35 µg EE/ 1 mg NE)	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)

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
APODERADA

			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)	NA
Pravastatina	Dosis única de 40 mg	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.† cuando se administra con PREZISTA®/ritonavir	600/100 mg b.i.d. #	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 25 mg (dosis única) cuando se administra con darunavir/ ritonavir	400/100 mg b.i.d.	16	↑	0,62 (0,55-0,70)	0,97 (0,86-1,09)	-
S-warfarina	Dosis única de 10 mg	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 sujetos con información; - = No se dispone de información.

* q.d. = una vez al día

† b.i.d. = dos veces al día

‡ Los parámetros farmacocinéticos de lopinavir en este estudio fueron comparados con los parámetros posteriores a la administración de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces por día.

§ Rango es para buprenorfina; C_{max} media y AUC para naloxona fueron comparables cuando buprenorfina/naloxona fue administrada con o sin PREZISTA®/ritonavir.

¶ q.o.d. = día por medio

en comparación a rifabutina 300 mg una vez al día.

Ω Indicado como C_τ o C₂₄ en la información de prescripción de Estados Unidos de dolutegravir

+ Número máximo de sujetos

€ La dosis de simeprevir en este estudio de interacción fue 50 mg cuando se coadministró en combinación con PREZISTA®/ritonavir en comparación con una dosis diaria de 150 mg en el grupo de tratamiento de simeprevir solo.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Se llevó a cabo un estudio cóctel en 12 voluntarios sanos a fin de evaluar el efecto de la farmacocinética estable de darunavir/ ritonavir sobre la actividad de CYP2D6 (usando dextrometorfán como sustrato sonda), CYP2C9 (usando warfarina como sustrato sonda), y CYP2C19 (usando omeprazol como sustrato sonda). Los resultados farmacocinéticos se muestran en la Tabla 6.

Microbiología

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral

Darunavir exhibe actividad contra las cepas de laboratorio y aislamientos clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T recientemente infectadas, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de EC₅₀ que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demostró actividad antiviral en cultivo celular contra un amplio panel de aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O de VIH-1, con valores de EC₅₀ que oscilan entre < 0,1 y 4,3 nM. El valor de EC₅₀ de darunavir aumenta mediante un factor promedio de 5,4 en presencia de suero humano. Darunavir no demostró antagonismo cuando se estudió en combinación con los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, o tipranavir, los ITIAN(t)s abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los ITINANs delavirdina, rilpivirina, efavirenz, etravirina o nevirapina, y el inhibidor de fusión enfuvirtida.

Resistencia

Cultivo celular: se seleccionaron aislamientos de VIH-1 con susceptibilidad reducida a darunavir en el cultivo celular y se obtuvieron de sujetos tratados con PREZISTA®/ritonavir. El virus resistente a darunavir que se derivó en el cultivo celular a partir del VIH-1 del tipo salvaje tuvo una susceptibilidad reducida ante darunavir de entre 21 y 88 veces y albergó entre 2 y 4 de las siguientes sustituciones de aminoácidos S37D, R41E/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I, o I85V en la proteasa. En la selección en el cultivo celular del VIH-1 resistente a darunavir, a partir de nueve cepas de VIH-1 que albergaban múltiples mutaciones asociadas a la resistencia a inhibidores de la proteasa, se observó la ocurrencia general de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, incluyendo 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 y I84V que fueron las más frecuentes. Estos virus resistentes a darunavir tuvieron al menos ocho mutaciones de la proteasa y exhibieron disminuciones de entre 50 y 641 veces en la susceptibilidad de darunavir con valores de EC₅₀ finales que oscilaron entre 125 nM y 3461 nM.

Estudios clínicos con PREZISTA®/ritonavir en sujetos con experiencia en el tratamiento: En el análisis conjunto de los grupos de 600/100 mg de PREZISTA®/ritonavir dos veces al día de los estudios TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215, y los grupos de control de los estudios de etravirina TMC125-C206 y TMC125-C216, las sustituciones de aminoácidos V32I y I54L o

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es


DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

M fueron las que se desarrollaron con mayor frecuencia en los pacientes con PREZISTA®/ritonavir, en el 41% y 25%, respectivamente, de los sujetos con experiencia en el tratamiento que experimentaron falla virológica, ya sea por rebote o por no haber logrado nunca la supresión (<50 copias/ml). Otras sustituciones que se desarrollaron con frecuencia en los aislamientos de falla virológica con PREZISTA®/ritonavir ocurrieron en las posiciones de aminoácidos V11I, I15V, L33F, I47V, I50V y L89V. Estas sustituciones de aminoácidos se asociaron con una disminución en la susceptibilidad de darunavir; el 90% de los aislamientos de falla virológica tuvieron una disminución > 7 veces en la susceptibilidad a darunavir. El cambio promedio en la susceptibilidad fenotípica a darunavir (magnitud del cambio en la concentración efectiva 50 %, EC₅₀ respecto a la cepa salvaje de referencia) de los aislamientos de falla virológica fue de 4,3 veces en la admisión y de 85 veces en la falla. Las sustituciones de aminoácidos también se observaron en los sitios de clivaje de la proteasa en la poliproteína Gag de algunos aislamientos de falla virológica de PREZISTA®/ritonavir. En el estudio TMC114-C212 de sujetos pediátricos con experiencia en el tratamiento, las sustituciones de aminoácidos V32I, I54L y L89M fueron las que se desarrollaron con mayor frecuencia en fallas virológicas los pacientes con PREZISTA®/ritonavir.

En el análisis de 96 semanas del estudio Fase 3 TMC 114-C214, la incidencia de fallas virológicas (nunca suprimidos, rebotados y discontinuados antes de alcanzar supresión) fue de 21% (62/298) en el grupo de sujetos tratados con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg una vez al día en comparación con el 32% (96/297) de los sujetos tratados con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día. El examen de los sujetos que fallaron con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y tuvieron genotipos y fenotipos post-basales mostró que 7 sujetos (7/43; 16%) desarrollaron sustituciones de IP con el tratamiento de PREZISTA®/ritonavir produciendo una disminución en la susceptibilidad a 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 comunes en estas fallas virológicas fueron V32I, L33F, M46I o L, I47V, I54L, T74P y L76V. Estas sustituciones de aminoácidos se asociaron con una disminución de 59 a 839 veces en la susceptibilidad a darunavir en la falla. El examen de los sujetos individuales que fallaron en el grupo comparador con lopinavir/ritonavir y tuvieron genotipos y fenotipos post-basales mostró que 31 sujetos (31/75; 41%) desarrollaron sustituciones con el tratamiento de lopinavir resultando en una disminución en la susceptibilidad a lopinavir (> 10 veces) y las sustituciones más comunes que se desarrollaron fueron L10I o F, M46I o L, I47V o A, I54V y L76V. De los 31 sujetos con fallas virológicas de lopinavir/ritonavir, 14 tenían reducción de la susceptibilidad a lopinavir en la admisión.

En el análisis de 48 semanas del Estudio Fase 3 TMC114-C229, la incidencia de fallas virológicas (incluyendo aquellos que discontinuaron antes de la supresión después de la semana 4) fue de 26% (75/294) en el grupo de sujetos tratados con PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día en comparación con el 19% (56/296) de los sujetos tratados con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. El examen de los aislamientos de sujetos que fallaron con PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día y tuvieron genotipos post-basales mostró que 8 sujetos (8/60; 13%) tuvieron aislamientos que desarrollaron sustituciones definidas por IAS –USA asociadas a resistencia IP comparado con 5 sujetos en tratamiento con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Aislamientos de 2 sujetos que desarrollaron

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

sustituciones asociadas a resistencia IP se asociaron con una disminución en la susceptibilidad a darunavir; aislamiento de 1 sujeto en el grupo de PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día, desarrolló sustituciones V32I, M46I, L76V y I84V asociados con una disminución de 24 veces en la susceptibilidad a darunavir, y aislamiento de 1 sujeto en el grupo de PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, desarrolló sustituciones L33F y I50V asociados con una disminución de 40 veces en la susceptibilidad a darunavir. En los grupos PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día y PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, aislamientos de 7 (7/60; 12%) y 4 (4/42, 10%) fallas virológicas, respectivamente, desarrollaron menor susceptibilidad a un ITIAN incluido en el regimen de tratamiento.

Estudios clínicos de PREZISTA®/ritonavir en sujetos sin experiencia en el tratamiento: En el análisis de 192 semanas del Estudio Fase 3 TMC 114-C211 para examinar aquellos que discontinuaron antes de la semana 4, la cantidad de fallas virológicas (nunca suprimidos, rebotados y discontinuados antes de alcanzar supresión) fue del 22% (64/288) en el grupo de sujetos que recibieron PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día en comparación con el 29% (76/263) de los sujetos que recibieron lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día. Se identificaron sustituciones asociadas a la resistencia de inhibidores de proteasa emergentes en 11 de las fallas virológicas con datos genotípicos post-basales (n= 43) en el grupo de PREZISTA®/ritonavir. Sin embargo, ninguna de las fallas virológicas de darunavir tuvo una disminución en la susceptibilidad a darunavir en la falla (> a 7 veces de cambio). En el grupo comparador lopinavir/ritonavir se identificaron sustituciones asociadas a la resistencia de inhibidores de proteasa emergentes en 17 de las fallas virológicas con datos genotípicos post-basales (n=53), pero ninguna de las fallas virológicas de lopinavir/ritonavir tuvo resistencia a lopinavir en la falla (> a 10 veces de cambio). La sustitución M184V y resistencia a emtricitabina, que fue incluida en el régimen de base fijo fue identificada en 4 fallas virológicas del grupo de PREZISTA®/ritonavir y 7 fallas virológicas en el grupo de lopinavir/ritonavir.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. Darunavir presenta cambios menores a 10 veces en la susceptibilidad en el cultivo celular contra el 90% de los 3309 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir, lo que demuestra que los virus resistentes a estos inhibidores de la proteasa permanecen susceptibles a darunavir.

Los aislamientos de virus resistentes a darunavir no fueron susceptibles a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir en el cultivo celular. No obstante, seis de nueve virus resistentes a darunavir, seleccionados en el cultivo celular a partir de los virus resistentes al inhibidor de la proteasa, demostraron una magnitud del cambio en los valores EC₅₀ <3 para tipranavir, lo que indica una resistencia cruzada limitada entre darunavir y tipranavir. En los estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215, el 34% (64/187) de los sujetos con PREZISTA®/ritonavir, cuyos aislamientos basales tienen susceptibilidad reducida a tipranavir (veces de cambio de tipranavir > 3) alcanzaron niveles séricos de ARN del VIH-1 de < 50 copias/ml en la semana 96. De los virus aislados a partir de sujetos que experimentaron falla virológica con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (> veces de cambio 7), el 41% siguió siendo susceptible a tipranavir y el 10% fue susceptible a saquinavir mientras que menos

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D es

DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

del 2% fue susceptible a los otros inhibidores de la proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir o nelfinavir).

En el estudio TMC 114-C214, las 7 fallas virológicas con menor susceptibilidad a darunavir en la falla, también fueron resistentes a los inhibidores de proteasa aprobados (fos)amprenavir, atazanavir, lopinavir, indinavir y nelfinavir. Seis de estos 7 fueron resistentes a saquinavir y 5 fueron resistentes a tipranavir. Cuatro de las fallas virológicas tuvieron resistencia basal a los inhibidores de proteasa.

No es posible la resistencia cruzada entre darunavir y los inhibidores nucleótidos/ nucleósidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de fusión, antagonistas del correceptor CCR5 o los inhibidores de la integrasa, debido a que los blancos virales son diferentes.

Análisis del Resultado Virológico y Genotípico/Fenotípico Basal

El análisis genotípico y/o fenotípico del virus basal puede contribuir en la determinación de la susceptibilidad de darunavir antes del inicio de la terapia con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. El efecto del genotipo y fenotipo basal sobre la respuesta virológica a las 96 semanas fue analizado en un análisis de pacientes “ya tratados” utilizando datos agrupados de los estudios Fase 2b (estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215) (n=439). Los hallazgos fueron confirmados con datos genotípicos y fenotípicos adicionales de los grupos de control de los estudios de etravirina TMC125-C206 y TMC-125-C216 en la Semana 24 (n=591).

Se observaron disminuciones en las respuestas virológicas en sujetos con 5 o más sustituciones primarias asociadas a la resistencia de inhibidores de proteasa definidas por la IAS (D30N, V32I, L33F, M461/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S, L90M) (ver Tabla 7).

Tabla 7: Respuesta a PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día por número basal de sustituciones asociadas a la resistencia de inhibidores de proteasa primarias definidas por IAS: Análisis de pacientes “ya tratados” de los Estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215

# de sustituciones primarias para IP definidas por IAS	Proporción de sujetos con <50 copias/ml en la Semana 96 N=439		
	General	Enfuvirtida <i>de novo</i>	Reutilizado/sin ENF
Todas	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 = enfurtivida

Sustituciones primarias para IP definidas por IAS (2008): D30N, V32I, L33F, M461/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S, L90M.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

La presencia en la admisión de dos o más de las sustituciones V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V se asoció con una disminución en la respuesta virológica a PREZISTA®/ritonavir. En los sujetos que no toman enfuvirtida *de novo*, la proporción de sujetos que lograron carga viral < 50 copias de ARN de VIH-1 plasmáticas/ml en la semana 96 fue de 59%, 29% y 12% cuando el genotipo basal tenía 0-1, 2 y \geq 3 de estas sustituciones, respectivamente.

Se demostró que el fenotipo basal de darunavir (cambio en susceptibilidad con relación a la referencia) era un factor predictor del resultado virológico. En la Tabla 8 se muestran los porcentajes de respuesta evaluados por el fenotipo basal de darunavir. Estos grupos de fenotipo basal se basan en las poblaciones de sujetos seleccionados en los estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 y TMC114-C215, y no representan puntos de corte clínicos definitivos para PREZISTA®/ritonavir. Se proporcionan datos para brindar información a los médicos sobre la posibilidad del éxito virológico sobre la base de la susceptibilidad previa al tratamiento con darunavir.

Tabla 8: Respuesta (< 50 copias/ml de ARN de VIH-1 plasmáticas/ml en la semana 96) a PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día por fenotipo basal de darunavir y por el uso de Enfuvirtida (ENF): Análisis de pacientes “ya tratados” de los Estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215

Fenotipo basal de DRV	Proporción de sujetos con <50 copias/ml en la Semana 96 N=417		
	Todos	ENF <i>de novo</i>	Reutilizado/ 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

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis y Mutagénesis

Se evaluó el potencial carcinogénico de darunavir mediante administración oral forzada en ratones y ratas hasta las 104 semanas. Las dosis diarias administradas a los ratones fueron de 150, 450 y 1000 mg/kg, y de 50, 150 y 500 mg/kg en el caso de las ratas. Se observó un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares asociado a la dosis tanto en los machos como en las hembras de ambas especies, así como también un aumento de adenomas de células foliculares tiroideas entre las ratas macho. Los hallazgos hepatocelulares observados en los roedores se consideraron de importancia limitada para los seres humanos. La administración reiterada de darunavir a las ratas provocó inducción enzimática microsómica hepática y un aumento de la eliminación de hormonas tiroideas, lo que predispone a las ratas, pero no a los seres humanos, a sufrir neoplasmas tiroideos. Con las dosis analizadas más altas, las

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es APODERADA

exposiciones sistémicas (según el AUC) a darunavir en el caso de los ratones fueron entre 0,4 y 0,7 veces las observadas en los seres humanos con las dosis terapéuticas recomendadas (600/100 mg dos veces al día o 800/100 mg una vez al día), y entre 0,7 y 1 vez en el caso de las ratas.

Darunavir no mostró un comportamiento mutagénico ni genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluido el de mutación bacteriana inversa (Ames), el de aberración cromosómica en linfocitos humanos y el test micronuclear *in vivo* realizado en ratones.

Deterioro de la fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano con darunavir en ratas.

ESTUDIOS CLINICOS

Descripción de Estudios Clínicos en Adultos

La prueba de la eficacia de PREZISTA®/ritonavir se basa en los datos procedentes de los análisis realizados en la semana 192 de un ensayo Fase 3, randomizado, controlado, abierto en sujetos adultos infectados con VIH-1 sin experiencia en el tratamiento (TMC 114-C211) y de los análisis realizados en la semana 96 de un ensayo Fase 3, randomizado, controlado, abierto en sujetos adultos infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento antirretroviral (TMC 114-C214). Además, se incluyen datos de 96 semanas procedentes de 2 ensayos Fase 2b, controlados, randomizados, TMC114-C213 y TMC114-C202, en sujetos adultos infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento antirretroviral.

Sujetos adultos sin experiencia en el tratamiento antirretroviral

TMC 114-C211

TMC 114-C211 es un ensayo Fase 3, randomizado controlado, abierto, llevado a cabo en pacientes adultos infectados por el VIH-1 sin experiencia en tratamiento antirretroviral que compara PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día (según un tratamiento de dos veces al día o una vez al día). Ambos grupos usaron un tratamiento de base fijo consistente en tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (TDF) y emtricitabina 200 mg una vez al día (FTC).

Los pacientes infectados por el VIH-1 que pudieron participar en estos ensayos, tenían ≥ 5000 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma. La aleatorización se estratificó según la carga viral (ARN del VIH-1 < 100.000 copias/ml o ≥ 100.000 copias/ml) y el recuento de células CD4+ (< 200 células/mm³ o ≥ 200 células/mm³). La respuesta virológica se definió como una carga viral confirmada de < 50 copias/ml de ARN del VIH-1. Los análisis incluyeron 689 sujetos en el estudio TMC 114-C211 que habían completado las 192 semanas de tratamiento o discontinuaron prematuramente.

Los caracteres demográficos y las características al comienzo del estudio se equipararon entre el grupo de PREZISTA®/ritonavir y el grupo de lopinavir/ritonavir (ver tabla 9). La Tabla 9 compara las características demográficas e iniciales de los sujetos en la sección de

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Página 87 de 350

Página 20 de 63


DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los sujetos en la sección de lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día en el estudio TMC114-C211.

Tabla 9: Características demográficas e iniciales de los sujetos en el Estudio 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%
Hispánica	23%	22%
Asiática	13%	11%
Características al inicio		
Nivel plasmático medio inicial de ARN de VIH-1 (log ₁₀ copias/ml)	4,86	4,84
Mediana de recuento inicial de células CD4+ (células/mm ³) (rango, células/mm ³)	228 (4 - 750)	218 (2 - 714)
Porcentaje pacientes con 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= tenofovir disoproxil fumarato

Los resultados de la Semana 192 para los sujetos tratados con PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día del estudio TMC 114-C211 se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados del tratamiento randomizado a lo largo de la Semana 192 del Estudio TMC 114-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
Éxito virológico <50 copias/ml de ARN de VIH-1	70%*	61%
Falla virológica [†]	12%	15%
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 192 [‡]		
Razones		
Muerte o discontinuación debido a eventos adversos [§]	5%	13%
Discontinuación debido a otras razones [¶]	13%	12%

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 APODERADA

Datos faltantes durante la ventana [‡] pero durante estudio	<1%	0%
--	-----	----

N = número total de sujetos con datos; FTC= emtricitabina; TDF= tenofovir disoproxil fumarato

*95% CI: 1,9: 16,1

[†] Incluye pacientes que discontinuaron antes de la semana 192 debido a falta o pérdida de eficacia y pacientes con \geq 50 copias en la ventana de la semana 192 y pacientes que tuvieron un cambio en su régimen de base que no era permitido por el protocolo.

[‡] Ventana semanas 186-198

[§] Incluye pacientes que discontinuaron debido a eventos adversos o muerte en cualquier punto desde Día 1 a través de la ventana de tiempo si este resultó en falta de datos virológico en tratamiento durante la ventana especificada.

[¶] Otro incluye:canceló consentimiento, falta de seguimiento, etc., si la carga viral al momento de la discontinuación fue < 50 copias/ml

En el estudio TMC114-C211 a las 192 semanas de tratamiento, la mediana del incremento con respecto al inicio de los recuentos de células CD4+ fue de 258 células/mm³ en la sección de PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día y de 263 células/mm³ en la sección de 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, 81% permaneció indetectable en la semana 192, comparado con el 68% con lopinavir/ritonavir. En el análisis de 192 semanas, se demostró la superioridad estadística del régimen de PREZISTA®/ritonavir sobre el régimen de lopinavir/ritonavir para las poblaciones ITT y OP.

Sujetos con Experiencia en el Tratamiento

TMC114-C229

TMC114-C229 es un ensayo randomizado y 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 con VIH-1 que recibieron tratamiento en los cuales la prueba de resistencia genotípica de pre-selección no mostró sustituciones asociadas con la resistencia a darunavir (es decir, V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) y una carga viral de >1,000 RNA de VIH-1 copias/ml. Ambos grupos usaron un régimen de base optimizado que consistió en \geq 2 ITIANs seleccionados por el investigador.

Los sujetos infectados con VIH-1 elegibles para este estudio tuvieron un régimen de terapia antirretroviral altamente activo (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 comprendieron 590 sujetos que completaron 48 semanas de tratamiento o lo suspendieron antes.

La Tabla 11 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 estudio TMC114-C229. No se observaron desequilibrios entre los 2 grupos.

Tabla 11: Características demográficas e iniciales de los sujetos en el estudio TMC114-C229

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

Farm. HUEI PING TSANG QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

	PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TBO N = 294	PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO 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%
Hispánica	16%	20%
Asiática	16%	14%
Características al inicio		
Nivel plasmático medio inicial de ARN de VIH-1 (log ₁₀ copias/ml)	4,19	4,13
Mediana de recuento inicial de células CD4+ (células/mm ³) (rango, células/mm ³)	219 (24 - 1306)	236 (44 - 864)
Porcentaje pacientes con 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 factor de cambio de darunavir (rango)*	0,50 (0,1-1,8)	0,50 (0,1-1,9)
Mediana del número de mutaciones asociadas con resistencia [†] :		
Mutaciones de IP	3	4
Mutaciones de ITINAN	2	1
Mutaciones de ITIAN	1	1
Porcentaje de sujetos susceptibles a todos los IP disponibles al inicio	88%	86%
Porcentaje de sujetos con número de mutaciones primarias de inhibidor de proteasa al inicio [‡] :		
0	84%	84%
1	8%	9%
2	5%	4%
≥ 3	3%	2%
Mediana del número de ARV previamente usados [‡] :		
ITIAN	3	3
ITINAN	1	1
IP (excepto ritonavir de baja dosis)	1	1

TBO = terapia de base optimizada

* Basado en el fenotipo (Antivirogram®)

† Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2008. Top HIV Med 2008; 16(5): 138-145

‡ Únicamente contando ARV, con excepción de ritonavir de baja dosis

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

Farm. HUEI PING TSAI
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Los resultados de la semana 48 para los sujetos del grupo tratado con PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día en el estudio TMC114-C229 se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultado virológico del tratamiento aleatorizado del estudio TMC114-C229 a las 48 semanas

	PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TBO N = 294	PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N = 296
Éxito virológico ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	69%	69%
Falla virológica*	26%	23%
Sin datos virológicos en el período de la semana 48 [†]		
Razones		
Suspendió el estudio debido a un evento adverso o muerte [‡]	3%	4%
Suspendió el estudio por otras razones [§]	2%	3%
Faltan datos durante el período [†] pero está en el estudio	0%	< 1%

N = número total de sujetos con datos; TBO = terapia de base optimizada

* Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia, con carga viral \geq 50 copias en el período de la semana 48, pacientes con cambio en el régimen de fondo 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 estudio) y pacientes que suspendieron el tratamiento por razones distintas de eventos adversos o muerte y falta o pérdida de eficacia (siempre que su última carga viral disponible fuera detectable [ARN de VIH \geq 50 copias/ml]).

[†] Período de las semanas 42 a 54

[‡] Pacientes que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso o muerte 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.

[§] La categoría "Otros" comprende: retiró su consentimiento, pérdida al seguimiento, etc., si la carga viral en el momento de suspender el estudio fue < 50 copias/ml.

El incremento medio con respecto al inicio 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).

TMC 114-C214

TMC 114-C214 es un ensayo Fase 3, randomizado controlado, abierto, que compara PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día, llevado a cabo en pacientes adultos infectados por el VIH 1 con experiencia en tratamiento antirretroviral, sin experiencia con lopinavir/ritonavir. Ambos grupos utilizaron un régimen de base optimizado que consistió en al menos dos antirretrovirales (ITIANs con o sin ITINANs).

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es


 Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

Los sujetos infectados con VIH-1 que fueron elegibles para estos ensayos tuvieron ARN del VIH-1 plasmático >1000 copias/ml, y se encontraban en un régimen de terapia antirretroviral altamente activa (HAART) durante al menos 12 semanas. La respuesta virológica fue definida como una carga viral de <400 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma. Los análisis incluyeron 595 sujetos en el estudio TMC 114-C214 que habían completado las 96 semanas de tratamiento o que discontinuaron prematuramente.

Se equilibraron las características basales y demográficas entre el grupo con PREZISTA®/ritonavir y el grupo de lopinavir/ritonavir (ver tabla 13). La Tabla 13 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 estudio TMC114-C214.

Tabla 13: Características demográficas e iniciales de los sujetos en el estudio TMC114-C214

	PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N = 298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TBO 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%
Hispánica	15%	15%
Asiática	9%	9%
Características al inicio		
Nivel plasmático medio inicial de ARN de VIH-1 (log ₁₀ copias/ml)	4,33	4,28
Mediana de recuento inicial de células CD4+ (células/mm ³) (rango, células/mm ³)	235 (3 - 831)	230 (2 - 1096)
Porcentaje pacientes con 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 mutaciones asociadas con resistencia*:		
Mutaciones de IP	4	4
Mutaciones de ITINAN	1	1

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date: CO-DIRECTORA TECNICA AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 APODERADA

Mutaciones de ITIAN	2	2
Porcentaje de sujetos con número de mutaciones primarias de inhibidor de proteasa al inicio*:		
≤ 1	78%	80%
2	8%	9%
≥ 3	13%	11%
Mediana del número de ARV previamente usados†:		
ITIAN	4	4
ITINAN	1	1
IP (excepto ritonavir de baja dosis)	1	1
Porcentaje de sujetos resistentes‡ a todos los IP disponibles§ al inicio, excepto darunavir	2%	3%

TBO = terapia de base optimizada

* Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. Top HIV Med 2006; 14(3): 125-130

† Únicamente contando ARV, excepto ritonavir de baja dosis

‡ Basado en el fenotipo (Antivirogram®)

§ IP comercialmente disponibles en el momento de inscripción en el estudio

En la Tabla 14 se muestran los resultados de la Semana 96 para los sujetos con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en el Estudio TMC 114-C214.

Tabla 14: Resultados del Tratamiento Randomizado a la Semana 96 del Estudio TMC 114-C214

	PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TBO N=297
Respondedores Viroológicos ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	58%	52%
Fallas virológicas*	26%	33%
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 96†		
Razones		
Muerte o discontinuación a causa de eventos adversos‡	7%	8%
Discontinuación a causa de otras razones§	8%	7%
Datos faltantes durante la ventana† pero durante estudio	1%	<1%

N= número total de sujetos con datos; TBO = terapia de base optimizada

* Incluye pacientes que discontinuaron antes de la semana 96 debido a falta o pérdida de eficacia y pacientes con ≥ 50 copias en la ventana de la semana 96 y pacientes que tuvieron un cambio en su TBO que no era permitido por el protocolo.

† Ventana semanas 90-102

‡ Incluye pacientes que discontinuaron debido a eventos adversos o muerte en cualquier punto desde Día 1 a través de la ventana de tiempo si este resultó en falta de datos virológico en tratamiento durante la ventana especificada.

§ Otro incluye: canceló consentimiento, falta de seguimiento, etc., si la carga viral al momento de la discontinuación fue < 50 copias/ml

En el estudio TMC114-C214, a las 96 semanas de tratamiento, la mediana del incremento con respecto al inicio de los recuentos de células CD4+ fue de 81 células/mm³ en el grupo de

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

HA approval date:


 ERIC HUELPINS TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

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.

Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202

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

Los sujetos infectados con VIH-1 que fueron elegibles para estos ensayos tuvieron ARN del VIH-1 plasmático >1000 copias/ml, habían sido tratados anteriormente con IP(s), ITIAN(s), y ITIAN(s), tuvieron al menos una mutación primaria de IP (D30N, M46I/L, G48V, I50L/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M) en la selección y estaban siendo tratados con un régimen estable que contiene IP durante al menos 8 semanas previas a la selección. La randomización se estratificó por la cantidad de mutaciones de IP, carga viral en la selección y el uso de enfuvirtida.

El porcentaje de respuesta virológica fue evaluado en los sujetos que recibieron PREZISTA®/ritonavir más una terapia de base optimizada (TBO) contra un grupo de control que recibió un régimen de IP(s) seleccionado por el investigador más un TBO. Previo a la randomización, el investigador seleccionó IP(s) y TBO sobre la base del análisis de la resistencia genotípica y la historia de tratamiento antirretroviral. El TBO consistió en al menos 2 ITIANs con o sin enfuvirtida. Los IPs seleccionados en el grupo de control incluyeron: lopinavir/ritonavir en el 36%, (fos)amprenavir en el 34%, saquinavir en el 35% y atazanavir en el 17%; el 98% de los pacientes de control recibieron un régimen de IP con ritonavir reforzado, entre los cuales el 23% de los pacientes de control utilizaron IPs doblemente reforzados. Aproximadamente el 47% de los pacientes utilizó enfuvirtida y el 35% del uso fue en pacientes sin experiencia con ENF. La respuesta virológica se definió como una disminución en la carga viral del ARN de VIH-1 plasmático de al menos 1,0 log₁₀ contra el basal.

En el análisis agrupado para TMC114-C213 y TMC114-C202, se equilibraron las características basales y demográficas entre el grupo con PREZISTA®/ritonavir y el grupo comparador con IP (ver Tabla 15). En la Tabla 15 se comparan las características demográficas y basales entre los sujetos en el grupo con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y los sujetos en el grupo comparador con IP en el análisis agrupado de los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202.

Tabla 15: Características demográficas y basales de los Sujetos en los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 (Análisis Agrupado)

	PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N=131	IP(s) Comparador + TBO N=124
Características demográficas		
Edad promedio (años) (rango, años)	43 (27-73)	44 (25-65)

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date: CO-DIRECTORA TECNICA AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSIANG
APODERADA

Sexo		
Masculino	89%	88%
Femenino	11%	12%
Raza		
Blanca	81%	73%
Negra	10%	15%
Hispánica	7%	8%
Características Basales		
ARN de VIH-1 plasmático basal promedio (log ₁₀ copias/ml)	4,61	4,49
Recuento de células CD4+ basales promedio (células/mm ³) (rango, células/mm ³)	153 (3-776)	163 (3-1274)
Porcentaje de pacientes con carga viral basal > 100000 copias/ml	24%	29%
Porcentaje de pacientes con un recuento de células CD4+ basal < 200 células/mm ³	67%	58%
Veces de cambio promedio de darunavir	4,3	3,3
Cantidad promedio de mutaciones asociadas a resistencia*: Mutaciones IP, Mutaciones ITINAN, Mutaciones ITIAN,	12 1 5	12 1 5
Porcentaje de sujetos con las siguientes mutaciones basales de inhibidores de proteasa primaria*: ≤ 1 2 ≥ 3	8% 22% 70%	9% 21% 70%
Cantidad promedio de ARVs utilizados previamente†: ITIANs ITINANs IPs (excluyendo una dosis baja de ritonavir)	6 1 5	6 1 5
Porcentaje de sujetos resistentes † a todos los IP s disponibles‡ en la Admisión, excluyendo tipranavir y darunavir	63%	61%
Porcentaje de sujetos con uso previo de enfuvirtida	20%	17%

TBO = terapia de base optimizada

*Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al: Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Otoño 2006. Top HIV- Med 2006; 14(3): 125-130

† Sobre la base del fenotipo (Antivirogram™)

‡ IPs Comercialmente disponibles al momento del reclutamiento del estudio

En la Tabla 16 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, a partir del análisis agrupado de los estudios TMC114-C213 y TMC114-C202.

Tabla 16: Resultados del tratamiento randomizado a lo largo de la Semana 96 de los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 (Análisis Agrupado)

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

HA approval date:

Farm. HUEL PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

OC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

	Estudios Randomizados TMC114-C213 y TMC114-C202	
	PREZISTA®/ritonavir 600 mg dos veces al día + TBO N=131	IP comparador + TBO N=124
Respondedores virológicos confirmados por al menos 1 log ₁₀ de ARN del VIH-1 por debajo de la admisión en la Semana 96 (< 50 copias/ml en la Semana 96)	57% (39%)	10% (9%)
Fallas virológicas	29%	80%
Falta de respuesta inicial*	8%	53%
Rebote†	17%	19%
Nunca tuvieron supresión‡	4%	8%
Muerte o discontinuación debido a eventos adversos	9%	3%
Discontinuación debido a otras razones	5%	7%

TBO = terapia de base optimizada

* Sujetos que no lograron por lo menos una caída del 0,5 log₁₀ del ARN del VIH-1 desde la admisión en la Semana 12.

† Sujetos con una respuesta inicial (caída en la carga viral de 1 log₁₀ confirmada), pero sin una caída en la carga viral confirmada en la Semana 96

‡ Sujetos que nunca alcanzaron una caída en la carga viral de 1 log₁₀ confirmada antes de la Semana 96

En los estudios agrupados TMC114-C213 y TMC114-C202 durante las 48 semanas de tratamiento, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml en el grupo que recibió PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, en comparación con el grupo comparador con IP fue de 55,0% y 14,5%, respectivamente. Asimismo, los cambios medios en el ARN del VIH-1 plasmático desde la admisión fueron -1,69 log₁₀ copias/ml en el grupo que recibió PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y -0,37 log₁₀ copias/ml para el grupo comparador con IP. El aumento medio desde la admisión en cuanto al recuento de células CD4+ fue más alto en el grupo que recibió PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (103 células/mm³) que en el grupo comparador con IP (17 células/mm³).

Pacientes Pediátricos

El perfil farmacocinético, la seguridad y la actividad antiviral de PREZISTA®/ritonavir fueron evaluados en 3 estudios multicéntricos, randomizados, de diseño abierto.

TMC114-C212

Este estudio reclutó pacientes pediátricos con experiencia en el tratamiento entre las edades de 6 y < 18 años de edad que pesaban al menos 20 kg. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con su peso (≥20 - <30 kg, ≥30 - <40 kg; ≥40 kg) y recibieron PREZISTA® comprimidos con ritonavir cápsulas o solución oral más una terapia de base que consistió al menos de dos drogas antirretrovirales no inhibidoras de proteasa. Ochenta pacientes fueron randomizados y recibieron al menos una dosis de PREZISTA®/ritonavir. A los pacientes pediátricos que estaban en riesgo de discontinuar la terapia debido a la intolerancia a la solución oral de ritonavir (por ejemplo, aversión al gusto) se les permitió cambiar a la formulación de cápsula. De los 44 pacientes

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_{es}

CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MODERADA

pediátricos tratados con solución oral de ritonavir, 23 pacientes cambiaron a la formulación de cápsula 100 mg y excedieron la dosis de ritonavir basada en el peso sin cambios en la seguridad observada.

Los 80 pacientes pediátricos randomizados tuvieron una edad promedio de 14 (rango: 6 - <18 años de edad), y fueron 71% del sexo masculino, 54% caucásicos, 30% de raza negra, 9% hispanicos y 8% otras razas. El ARN del VIH-1 plasmático basal promedio fue 4,64 log₁₀ copias/ml, y el recuento de células CD4+ basal promedio fue de 330 células/mm³ (rango: 6 a 1505 células/mm³). En total, 38% de los pacientes pediátricos tuvieron un ARN del VIH-1 plasmático basal \geq 100000 copias/ml. La mayoría de los pacientes pediátricos (79%) tuvieron un uso previo de al menos un ITINAN y el 96% de los pacientes pediátricos habían usado previamente al menos un IP.

Setenta y siete pacientes pediátricos (96%) completaron el período de la semana 24. De los pacientes que discontinuaron, un paciente discontinuó el tratamiento debido a un evento adverso. Un adicional de 2 pacientes discontinuaron por otras razones, un paciente debido a cumplimiento y el otro paciente debido a traslado.

La proporción de pacientes pediátricos con ARN de VIH-1 < 400 copias/ml y <50 copias/ml fue del 64% y del 50%, respectivamente. El aumento en el recuento de células CD4+ promedio desde la línea basal fue de 117 células/mm³.

TMC114-C228

Pacientes pediátricos con experiencia en el tratamiento entre las edades de 3 y < 6 años de edad que pesaban entre 10 kg y menos de 20 kg recibieron PREZISTA® suspensión oral con ritonavir suspensión oral más una terapia de base que consistió al menos de dos drogas antirretrovirales no inhibidoras de proteasa. Veintiún pacientes recibieron al menos una dosis de PREZISTA®/ritonavir.

Los 21 pacientes tuvieron una edad promedio de 4,4 (rango: 3 - <6 años de edad), y fueron 48% del sexo masculino, 57% de raza negra, 29% caucásicos y 14% otras razas. El ARN del VIH-1 plasmático basal promedio fue 4,34 log₁₀ copias/ml, y el recuento de células CD4+ basal promedio fue de 927 x 10⁶ células/l (rango: 209 a 2,429 x 10⁶ células/l). En total, 24% de los pacientes pediátricos tuvieron un ARN del VIH-1 plasmático basal \geq 100000 copias/ml. Todos los pacientes tuvieron un uso previo de al menos 2 ITINANs, 62% habían usado al menos 1 ITINAN y el 76% de los pacientes habían usado previamente al menos un IP.

Veinte pacientes (95%) completaron el período de la semana 48. Un paciente discontinuó el tratamiento prematuramente debido a vómitos evaluado como relacionado a ritonavir.

La proporción de pacientes con ARN de VIH-1 <50 copias/ml a la semana 48 fue del 71%. El aumento promedio en el porcentaje de células CD4+ desde la línea basal fue de 7%. El cambio en el recuento de células CD4+ promedio desde la línea basal fue de 187 x 10⁶ células/l.

TMC114-C230

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HOEI PING TSAN
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Pacientes pediátricos sin experiencia en el tratamiento entre las edades de 12 y < 18 años de edad que pesaban al menos 40 kg recibieron la dosis recomendada para adultos de PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día más una terapia de base que consistió al menos de dos drogas antirretrovirales no inhibidoras de proteasa.

Los 12 pacientes randomizados tuvieron una edad promedio de 14,4 (rango: 12,6 a <17,3 años de edad), y fueron 33,3% del sexo masculino, 58,3% caucásicos y 41,7% de raza negra. El ARN del VIH-1 plasmático basal promedio fue 4,72 log₁₀ copias/ml, y el recuento de células CD4+ basal promedio fue de 282 células/mm³ (rango: 204 a 515 células/mm³). En total, 41,7% de los pacientes pediátricos tuvieron un ARN del VIH-1 plasmático basal ≥ 100000 copias/ml.

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

La proporción de pacientes con ARN de VIH-1 <50 copias/ml y <400 copias/ml fue del 83,3% y 91,7%, respectivamente. El aumento promedio en el recuento de células CD4+ desde la línea basal fue de 221 x 10⁶ células/l.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Pruebas antes del inicio de PREZISTA®/ritonavir

En pacientes tratados previamente, con historia de tratamiento, se recomienda la prueba genotípica y/o fenotípica para evaluar la susceptibilidad del virus VIH-1 a la droga (ver “Microbiología”). Consultar “Posología y forma de Administración” para las recomendaciones de dosificación.

Pruebas de laboratorio apropiadas, como parámetros analíticos hepáticos séricos, deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con PREZISTA®/ritonavir (ver “Advertencias y Precauciones”).

Monitoreo durante el tratamiento con Prezista®/ritonavir

Pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o pacientes aumentos de transaminasas previos al tratamiento, deben ser monitoreados por aumento en los parámetros analíticos hepáticos séricos, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con PREZISTA®/ritonavir (ver “Advertencias y Precauciones”).

Dosificación recomendada en pacientes adultos

PREZISTA® debe ser coadministrado con ritonavir para ejercer su efecto terapéutico. Al no coadministrar correctamente PREZISTA® con ritonavir producirá niveles plasmáticos de darunavir que serán insuficientes para alcanzar el efecto antiviral deseado y alterará algunas interacciones medicamentosas.

Pacientes adultos sin experiencia en el tratamiento

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
GO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

QC: KY

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

La dosis oral recomendada de los comprimidos de PREZISTA® es de 800 mg (un comprimido de 800 mg o dos comprimidos de 400 mg) tomados una vez al día con 100 mg de ritonavir (un comprimido o cápsula de 100 mg o 1,25 ml de solución oral de ritonavir de 80 mg/ml) y con alimento.

Pacientes adultos con experiencia en el tratamiento

La dosis oral recomendada para pacientes adultos con experiencia en el tratamiento es resumida en la tabla 17.

Para la selección de la dosis, se recomienda la prueba genotípica al inicio. Sin embargo, cuando no es posible hacer la prueba genotípica, se recomienda PREZISTA® 600 mg tomados con ritonavir 100 mg dos veces al día.

Tabla 17: Dosificación recomendada de PREZISTA®/ritonavir en Pacientes Adultos con Experiencia en el Tratamiento

Resistencia al inicio	Formulación y Dosificación Recomendada
	PREZISTA® comprimidos con ritonavir comprimidos o cápsulas
Sin sustituciones asociadas a resistencia a darunavir*	Un comprimido de PREZISTA® 800 mg o dos comprimidos de PREZISTA® 400 mg con un comprimido/cápsula de ritonavir 100 mg, tomados una vez al día con alimentos.
Con al menos una sustitución asociada a resistencia a darunavir* o sin información inicial sobre resistencia	Un comprimido de PREZISTA® 600 mg con un comprimido/cápsula de ritonavir 100 mg, tomados dos veces al día con alimentos.

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

Dosificación recomendada durante el embarazo

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

PREZISTA® 800 mg tomado con 100 mg de ritonavir una vez al día debe considerarse solo en ciertas pacientes embarazadas quienes ya estaban con un régimen estable de PREZISTA® 800 mg con ritonavir 100 mg una vez al día antes del embarazo, son virológicamente suprimidas (ARN 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.

Dosificación recomendada en pacientes pediátricos (edad de 3 a menos de 18 años)

El profesional de la salud debe prestar especial atención para la selección precisa de la dosis de PREZISTA®, la transcripción de la orden de medicación, la información sobre administración y la instrucción de dosificación para minimizar el riesgo de errores en la medicación, sobredosis y dosis insuficiente.

El médico debe seleccionar la dosis apropiada de PREZISTA®/ritonavir para cada niño en particular en base al peso corporal (kg) y no debe exceder la dosis recomendada para los adultos.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es PODERADA

Antes de prescribir PREZISTA®, los niños con un peso inferior o igual a 15 kg deben ser evaluados por su capacidad para tragar comprimidos. Si un niño no puede realmente tragar un comprimido, el uso de PREZISTA® comprimidos puede no ser apropiado.

La dosis recomendada de PREZISTA®/ritonavir para pacientes pediátricos (3 a menos de 18 años de edad y que pesen al menos 15 kg) se basa en el peso corporal (ver Tablas 16 y 17) y no debe exceder la dosis recomendada para adultos. Los comprimidos de PREZISTA® deben tomarse con ritonavir y con alimentos.

Las recomendaciones para el régimen de dosificación PREZISTA®/ritonavir fueron basados en datos de estudios clínicos pediátricos y modelos de población y simulación farmacocinéticos (ver “Uso en Poblaciones Específicas” y “Propiedades Farmacológicas”).

Recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos sin tratamiento previo o pacientes pediátricos con experiencia en el tratamiento antirretroviral y sin sustituciones asociadas a resistencia a darunavir

Pacientes pediátricos con peso mínimo de 15 kg

Los pacientes pediátricos pesando al menos 15 kg pueden recibir dosis de PREZISTA® comprimidos orales conforme a la siguiente tabla:

Tabla 18: Dosis recomendada para Pacientes Pediátricos pesando al menos 15 kg, que no han recibido tratamiento previo o con experiencia en el tratamiento antirretroviral y sin sustituciones asociadas a resistencia a darunavir*

Peso Corporal (kg)	Formulación: PREZISTA comprimido(s) y ritonavir cápsulas o comprimidos (100 mg) o solución oral (80 mg/ml)
	Dosis: una vez al día con comida
≥ 15 kg a < 30 kg	PREZISTA® 600 mg con ritonavir 100 mg o 1,25 ml (100 mg)
≥ 30 kg a < 40 kg	PREZISTA® 675 mg con ritonavir 100 mg o 1,25 ml (100 mg)
≥ 40 kg	PREZISTA® 800 mg con ritonavir 100 mg o 1,25 ml (100 mg)

* sustituciones asociadas a resistencia a darunavir: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

Recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos con experiencia en el tratamiento y con al menos una sustitución asociada a resistencia a darunavir

Pacientes pediátricos pesando al menos 15 kg

Los pacientes pediátricos pesando al menos 15 kg pueden ser dosificados con PREZISTA® comprimidos orales conforme a la siguiente tabla:

Tabla 19: Dosis recomendada para Pacientes Pediátricos pesando al menos 15 kg con experiencia en el tratamiento y con al menos una sustitución asociada a resistencia a darunavir*

Peso Corporal (kg)	Formulación: PREZISTA® comprimido(s) y ritonavir comprimidos o cápsulas (100 mg) o solución oral (80 mg/ml)
	Dosis: dos veces al día con alimentos
≥ 15 kg a < 30 kg	PREZISTA® 375 mg con ritonavir 0,6 ml (48 mg)

Specialist: CPB

MAP revision: MAG

Farm. HUEI PING TSANG QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date: CO-DIRECTORA TECNICA AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

APODERADA

≥ 30 kg a < 40 kg	PREZISTA® 450 mg con ritonavir 0,75 ml (60 mg)
≥ 40 kg	PREZISTA® 600 mg con ritonavir 100 mg

* sustituciones asociadas a resistencia a darunavir: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

No usar PREZISTA®/ritonavir en pacientes pediátricos por debajo de los 3 años de edad (ver “Advertencias y Precauciones” y “Toxicología Preclínica”).

No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos con respecto al uso de PREZISTA®/ritonavir cuando se coadministra a sujetos con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, no se recomienda usar PREZISTA®/ ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “Propiedades Farmacológicas” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

CONTRAINDICACIONES

La coadministración de PREZISTA®/ritonavir está contraindicada con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A para el aclaramiento y para los que un aumento en las concentraciones plasmáticas se asocia con eventos serios y/o con riesgo de vida (índice terapéutico estrecho). Estos medicamentos y otros medicamentos contraindicados (que pueden causar una reducción en la eficacia del darunavir) se detallan (ver también “Interacciones Medicamentosas”). Debido a la necesidad de coadministrar PREZISTA® con ritonavir, por favor referirse a la información de prescripción de ritonavir para la descripción de las contraindicaciones de ritonavir.

- Antagonista del adrenoreceptor alfa-1: alfuzosina
- Antigotoso: colchicina, en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
- Antimicobacteriales: rifampicina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida
- Alteraciones cardíacas: dronedarona, ivabradina, ranolazina
- Derivados de Ergot, por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
- Agentes de movilización gastrointestinal: cisaprida
- Producto herbal: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Antiviral de acción directa contra la hepatitis C: elbasvir/grazoprevir
- Agentes modificadores de lípidos: lomitapida, lovastatina, simvastatina
- Antagonista opioide: naloxegol
- Inhibidor de PDE-5: sildenafilo cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar
- Sedantes/hipnóticos: midazolam administrado oralmente, triazolam

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Importancia de la Coadministración con Ritonavir

PREZISTA® se debe coadministrar con ritonavir y con los alimentos a fin de lograr el efecto antiviral deseado. La falla de administrar PREZISTA® con ritonavir y alimentos puede producir falta de eficacia de darunavir.

Por favor, referirse a la información para la prescripción de ritonavir para información adicional sobre las medidas precautorias.

Hepatotoxicidad

Se ha informado hepatitis inducida por drogas (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con PREZISTA®/ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico (N=3063), se ha informado hepatitis en 0,5% de los pacientes que recibían terapia combinada con PREZISTA®/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis B o C crónica activa, tienen un mayor riesgo de anomalías de la función hepática que incluyen eventos adversos hepáticos severos.

Se han informado casos de lesiones hepáticas posteriores a la comercialización, incluyendo algunos casos fatales. Éstos generalmente han ocurrido en pacientes con una enfermedad avanzada de VIH-1 que toman múltiples medicamentos concomitantes, que padecen comorbilidades que incluyen la coinfección con hepatitis B o C, y/o el desarrollo del síndrome de reconstitución inmune. No se ha establecido una relación causal con la terapia con PREZISTA®/ritonavir.

Se deben conducir análisis de laboratorio adecuados previos a la iniciación de la terapia con PREZISTA®/ritonavir y se deberán controlar a los pacientes durante el tratamiento. Se debe considerar aumentar el monitoreo de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que tuvieron elevaciones de las transaminasas previas al tratamiento, en especial durante los primeros meses del tratamiento con PREZISTA®/ritonavir.

Si existiera evidencia de disfunción hepática nueva o empeoramiento de la misma (incluyendo una elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas y/o los síntomas tales como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina de color oscuro, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes tratados con PREZISTA®/ritonavir, se debe considerar la interrupción o la discontinuación de la terapia.

Reacciones severas en la piel

En los ensayos clínicos (n= 3063), se han reportado reacciones severas en piel, en algunos casos acompañadas de fiebre y/o elevaciones de transaminasas, en 0,4% de los pacientes.

El Síndrome de Stevens-Johnson ha sido reportado con muy poca frecuencia (<0,1%) durante el programa de desarrollo clínico. Durante la experiencia post-comercialización se ha reportado necrólisis epidermal tóxica, rash por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. QUEI PING TSANG
CA. DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

El tratamiento con PREZISTA®/ritonavir deberá discontinuarse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones severas en piel. Estas pueden incluir, pero no están limitadas a rash severo o rash acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o de las articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Se ha reportado erupción (de todos los grados, independientemente de la causalidad) en 10,3% de los sujetos tratados con PREZISTA® (ver también “Reacciones Adversas”). El rash fue principalmente leve a moderado, ocurriendo por lo general dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la dosificación continua. El porcentaje de discontinuación debido al rash en sujetos tratados con PREZISTA®/ritonavir fue del 0,5%.

El rash ocurrió más comúnmente en el tratamiento de sujetos con experiencia al tratamiento que recibían PREZISTA®/ritonavir + raltegravir comparado con sujetos que recibían PREZISTA®/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin PREZISTA®/ritonavir. Sin embargo, el rash considerado relacionado a la droga ocurrió en proporciones similares en los tres grupos. Estas erupciones fueron leves a moderados y no limitaron la terapia; no hubo discontinuación debido al rash.

Alergia a Sulfas

Darunavir contiene un grupo funcional sulfonamida. PREZISTA® se debe utilizar con precaución en pacientes con alergia conocida a la sulfonamida. En estudios clínicos con PREZISTA®/ritonavir, la incidencia y severidad del rash fueron similares en sujetos con o sin una historia de alergia a la sulfonamida

Riesgo de reacciones adversas serias debido a Interacciones Medicamentosas

El inicio de PREZISTA®/ritonavir, un inhibidor de CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A o el inicio de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben PREZISTA®/ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP3A. El inicio de medicamentos que inhiben o inducen CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de PREZISTA® ritonavir, respectivamente. Estas interacciones pueden producir lo siguiente:

- Reacciones adversas clínicamente significativas que pueden producir eventos severos, potencialmente mortales, o mortales por mayores exposiciones a medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones a PREZISTA®/ritonavir.
- Pérdida del efecto terapéutico de PREZISTA®/ritonavir y posible desarrollo de resistencia.

Ver la Tabla 21 para conocer los pasos para prevenir o abordar estas interacciones medicamentosas significativas posibles y conocidas, incluidas las recomendaciones posológicas (ver “Interacciones Medicamentosas”). Considere la posibilidad de interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con PREZISTA®/ritonavir; revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con PREZISTA®/ritonavir y controle para

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007248-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

detectar reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes (ver “Contraindicaciones” e “Interacciones Medicamentosas”).

Diabetes Mellitus / Hiperglucemia

Se ha informado nuevo diagnóstico de diabetes mellitus, exacerbación de diabetes mellitus preexistente, e hiperglucemia durante la vigilancia post-comercialización en pacientes infectados por VIH que recibían terapia de inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron comenzar o ajustar la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con inhibidor de la proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. A causa de que estos eventos han sido informados voluntariamente durante la práctica clínica, no se pueden hacer cálculos sobre la frecuencia y no se han establecido las relaciones causales entre la terapia con inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Redistribución de Grasa

En pacientes que recibían terapia antirretroviral se observó redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluso obesidad central, acumulación de grasa en el área dorsocervical (joroba de búfalo), pérdida de grasa periférica, pérdida de grasa facial, engrosamiento de las mamas y “aspecto cushingoides”. Las consecuencias a largo plazo y el mecanismo de estos eventos se desconocen hasta el momento. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha informado sobre casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluido PREZISTA®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde podrían manifestar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* [PCP] y tuberculosis), que podrían requerir evaluación y tratamiento adicionales.

Desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-Barré, y hepatitis autoinmune) también han sido reportados ocurriendo en el marco de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo para el comienzo es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

Hemofilia

Ha habido informes de aumento del sangrado, incluyendo hemartrosis y hematomas espontáneos de la piel en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo si el tratamiento había sido discontinuado. No se ha establecido una relación causal entre la terapia con inhibidor de la proteasa y estos episodios.

No recomendado en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad

No se recomienda PREZISTA®/ritonavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad en vista de la toxicidad y la mortalidad observadas en ratas jóvenes dosificadas con darunavir

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

(desde 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los días 23 a 26 de edad (ver “Uso en Poblaciones Específicas” y “Propiedades Farmacológicas”).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial de PREZISTA®/ritonavir para afectar otras drogas

PREZISTA® coadministrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La coadministración de PREZISTA® y ritonavir con drogas que son principalmente metabolizados por CYP3A y CYP2D6, o son transportados por P-gp puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichas drogas, lo que podrían aumentar su efecto terapéutico y los eventos adversos (Ver Tabla 21).

Potencial de otras drogas para afectar Darunavir

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Datos *in vitro* indican que darunavir puede ser un sustrato de P-gp. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo que ocasiona la disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. La coadministración de darunavir y ritonavir y otras drogas que inhiban CYP3A, o P-gp puede disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir y puede producir el aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir (ver Tabla 21).

Interacciones Medicamentosas Establecidas y otras Potencialmente Significativas

La Tabla 20 proporciona recomendaciones de dosificación como resultado de interacciones medicamentosas con PREZISTA®/ritonavir. Estas recomendaciones se basan sobre los estudios de interacciones medicamentosas o bien interacciones predecibles debido a la magnitud de interacción esperada y el potencial de eventos serios o pérdida de eficacia. La tabla incluye las interacciones potencialmente significativas, pero no está todo incluido (ver “Contraindicaciones” y “Propiedades Farmacológicas”).

Tabla 20: Interacciones Medicamentosas Establecidas y otras Potencialmente Significativas: Se Pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis o el Régimen en Base a los Estudios sobre Interacciones Medicamentosas o Interacción Predecible (ver “Contraindicaciones” para una lista completa de medicamentos contraindicados) (ver “Propiedades Farmacológicas” para la Magnitud de la Interacción, Tablas 3 y 4)

Medicamento Concomitante Clase Nombre de la Droga	Efecto sobre la Concentración de Darunavir o del Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales VIH-1: Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (ITIANs)		
didanosina	↔ darunavir ↔ didanosina	La didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas después que PREZISTA®/ritonavir (que se administran con los alimentos)
Agentes Antivirales VIH-1: Inhibidores de la proteasa del VIH-(IPs)		

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D

CO-DIRECTORA TECNICA
 MODERADA

indinavir (El régimen de referencia para indinavir fue indinavir/ritonavir 800/ 100 mg dos veces al día)	↑ darunavir ↑ indinavir	La dosis apropiada de indinavir en combinación con PREZISTA®/ritonavir no ha sido establecida.
lopinavir/ ritonavir	↓ darunavir ↔ lopinavir	Las dosis apropiadas de la combinación no han sido establecidas. Por lo tanto, no se recomienda coadministrar lopinavir/ritonavir y PREZISTA®, con o sin ritonavir.
saquinavir	↓ darunavir ↔ saquinavir	Las dosis apropiadas de la combinación no han sido establecidas. Por lo tanto, no se recomienda coadministrar saquinavir y PREZISTA®, con o sin ritonavir.
Otros inhibidores VIH de la proteasa, excepto atazanavir (ver "Interacciones Medicamentosas")		Dado que la coadministración con PREZISTA®/ritonavir no ha sido estudiada, no se recomienda la coadministración.
Agentes Antivirales VIH-1: Antagonistas co-receptor CCR5		
maraviroc	↑ maraviroc	Cuando se utiliza en combinación con PREZISTA®/ritonavir, la dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces por día.
Otros agentes		
Antagonista del adrenoreceptor Alfa-1:		
alfuzosina	↑ alfuzosina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como hipotensión.
Antibacteriano: claritromicina	↔ darunavir ↑ claritromicina	No se requiere ajuste de dosis de la combinación para los pacientes con función renal normal. Para la coadministración de claritromicina y PREZISTA®/ritonavir en los pacientes con insuficiencia renal, deberán considerarse los siguientes ajustes de dosis: <ul style="list-style-type: none"> • Para sujetos con 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%.
Anticoagulante: Anticoagulantes orales directos (ACODs) Apixaban	↑ apixaban	Debido al riesgo potencialmente aumentado de sangrado, recomendaciones de dosificación para la coadministración de apixaban con PREZISTA® depende de la dosis de apixaban. Referirse a las instrucciones de dosificación en el prospecto para la coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Fam. HUETTING TSANG
 COORDINADORA TECNICA
 APODERADA

<p>rivaroxaban</p> <p>betrixaban dabigatrán edoxaban</p> <p>Otros anticoagulantes warfarina</p>	<p>↑ rivaroxaban</p> <p>↔ betrixaban ↔ dabigatrán ↔ edoxaban</p> <p>↓ warfarina ↔ darunavir</p>	<p>La coadministración de PREZISTA®/ritonavir y rivaroxaban no está recomendada, ya que podría llevar a un aumento del riesgo de sangrado. No se necesita un ajuste de dosis cuando betrixaban, dabigatran, o edoxaban son coadministrados con PREZISTA®.</p> <p>Las concentraciones de warfarina disminuyen cuando se coadministra con PREZISTA®/ritonavir. Se recomienda que la razón internacional normalizada (RIN) se monitoree cuando warfarina se combina con PREZISTA®/ritonavir.</p>
<p>Anticonvulsivantes: carbamazepina</p> <p>Clonazepam</p> <p>fenobarbital, fenitoína</p>	<p>↔ darunavir ↑ carbamazepina</p> <p>↑ Clonazepam</p> <p>↔ darunavir ↓ fenitoína ↓ fenobarbital</p>	<p>La dosis ya sea de PREZISTA®/ritonavir o carbamazepina no necesita ajustarse cuando se inicia la coadministración con PREZISTA®/ritonavir y carbamazepina. Se recomienda el monitoreo clínico de las concentraciones de carbamazepina y la titulación de su dosis para lograr la respuesta clínica deseada.</p> <p>Se recomienda el monitoreo clínico de anticonvulsivantes que se metabolizan por CYP3A. Los niveles de fenitoína y fenobarbital deben ser monitoreados cuando se coadministran con PREZISTA®/ritonavir.</p>
<p>Antidepresivos: <u>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs):</u> paroxetina, sertralina</p> <p><u>Antidepresivos tricíclicos (ATCs):</u> Amitriptilina, desipramina imipramina, nortriptilina</p> <p>Otros: trazodona</p>	<p>↓ paroxetina ↓ sertralina</p> <p>↑ amitriptilina ↑ desipramina ↑ imipramina ↑ nortriptilina</p> <p>↑ trazodona</p>	<p>Si se inicia sertralina o paroxetina en pacientes recibiendo PREZISTA®/ritonavir, se recomienda titulación de la dosis del ISRS basado en la evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Monitorear la respuesta del antidepresivo en pacientes con una dosis estable de sertralina o paroxetina que inicien tratamiento con PREZISTA®/ritonavir.</p> <p>Usar una dosis más baja del antidepresivo tricíclico y trazodona debido al potencial incremento de reacciones adversas tales como náuseas, mareos, hipotensión y síncope.</p>
<p>Antifúngicos: itraconazol, isavuconazol, ketoconazol, posaconazol</p>	<p>↑ darunavir ↑ itraconazol ↑ isavuconazol ↑ ketoconazol ↔ posaconazol</p>	<p>Monitorear por incremento de eventos adversos de PREZISTA®/ritonavir y/o antifúngicos con el uso concomitante de itraconazol, ketoconazol, o posaconazol. Cuando se requiere la coadministración, la dosis diaria del ketoconazol o</p>

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

voriconazol	↓ voriconazol	<p>itraconazol no debe exceder los 200 mg con el monitoreo por incremento de eventos adversos de antifúngicos.</p> <p>No está recomendado el voriconazol para los pacientes que reciben PREZISTA®/ritonavir a menos que una evaluación de la proporción beneficio/ riesgo justifique el uso de voriconazol.</p>
Antigotoso: colchicina	↑ colchicina	<p>La coadministración en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática está contraindicada, debido al potencial de reacciones serias y/o mortales.</p> <p><u>Para pacientes sin insuficiencia renal o hepática:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamiento de ataques de gota – coadministración de colchicina en pacientes que reciben PREZISTA®/ ritonavir:</i> 0,6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguida de 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora más tarde. El curso del tratamiento debe repetirse no antes de 3 días. • <i>Profilaxis de ataques de gota - coadministración de colchicina en pacientes que reciben PREZISTA®/ ritonavir:</i> Si el régimen original era 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen original era 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg día por medio. • <i>Tratamiento de fiebre mediterránea familiar – coadministración de colchicina en pacientes que reciben PREZISTA®/ritonavir:</i> Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede darse como 0,3 mg dos veces al día).
Antimalaricos: Artemether/lumefantrina	↓artemether ↓dihidroartemisinina ↑lumefantrina ↔ darunavir	La combinación de PREZISTA®/ritonavir y artemether/lumefantrina puede ser utilizada sin ajustes de dosis. Sin embargo, debido a que el incremento en la exposición de lumefantrina puede incrementar el riesgo de prolongación QT, la combinación debe ser utilizada con precaución.
Antimicobacteriano: rifampicina rifabutina (El régimen de referencia para rifabutina fue de 300 mg	↓ darunavir ↑ darunavir ↑ rifabutina ↑ 25-O-desacetilrifabutina	<p>la coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.</p> <p>Se recomienda una reducción de dosis de rifabutina de al menos del 75% de la dosis habitual (300 mg una vez al día) (es decir, una dosis</p>

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es



<p>una vez al día)</p> <p>rifapentina</p>	<p>↓ darunavir</p>	<p>máxima de 150 mg día por medio). Se requiere un mayor monitoreo de eventos adversos en pacientes que reciben esta combinación y puede ser necesaria una reducción adicional de la dosis de rifabutina.</p> <p>La coadministración de PREZISTA®/ritonavir con rifapentina no está recomendada.</p>
<p>Antineoplásicos: Dasatinib, nilotinib</p> <p>Vinblastine, vincristina</p>	<p>↑ antineoplásicos</p>	<p>Una reducción en la dosis o un ajuste en el intervalo de dosificación de dasatinib y nilotinib puede ser necesaria para pacientes. Favor de referirse a la información de prescripción de dasatinib y nilotinib para instrucciones de dosificación.</p> <p>Para vincristina y vinblastina, habría que considerar retirar temporariamente el régimen antirretroviral conteniendo ritonavir en pacientes que desarrollan efectos secundarios gastrointestinales o hematológicos significativos cuando PREZISTA®/ritonavir es administrada concurrentemente con vincristina o vinblastina. Si el régimen antirretroviral debe ser retirado por un período prolongado, habría que considerar iniciar un régimen revisado que no incluya un inhibidor de CYP3A o P-gp.</p>
<p>Antipsicóticos: lurasidona</p> <p>pimozida</p> <p>quetiapina</p>	<p>↑lurasidona</p> <p>↑ pimozida</p> <p>↑quetiapina</p>	<p>La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o mortales.</p> <p>La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como arritmias cardíacas.</p> <p><u>Inicio de PREZISTA® con ritonavir en pacientes que toman quetiapina:</u> Considerar una terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en las exposiciones a quetiapina. Si es necesaria la coadministración, reducir la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitorear por reacciones adversas asociadas a la quetiapina. Consultar la información de prescripción de quetiapina por las recomendaciones sobre el monitoreo de reacciones adversas.</p> <p><u>Inicio de quetiapina en pacientes que toman PREZISTA® con ritonavir:</u> Consultar la información de prescripción de</p>

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 APODERADA

por ejemplo, perfenazina, risperidona, tioridazina	↑ antipsicóticos	quetiapina por la posología inicial y la titulación de quetiapina. Puede requerirse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministran con PREZISTA®/ritonavir.
β-bloqueantes: por ejemplo, carvedilol, metoprolol, timolol	↑ betabloqueantes	Se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes. Puede ser necesaria una disminución de la dosis para estas drogas cuando se coadministran con PREZISTA®/ritonavir y una dosis más baja del beta-bloqueante debería ser considerada.
Bloqueantes del canal del calcio: amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, nicardipina, verapamilo	↑ bloqueantes del canal del calcio	Se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes.
Alteraciones cardíacas: Ranolazina, ivabradina Dronedarona Otros antiarrítmicos Por ejemplo, amiodarona, bepridil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina digoxina	↑ ranolazina ↑ ivabradina ↑ dronedarona ↑ antiarrítmicos ↑ digoxina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales. La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas. Se recomienda monitorear la concentración terapéutica de los antiarrítmicos, si está disponible, cuando son coadministrados con PREZISTA®/ritonavir. Inicialmente, se debe prescribir la mínima dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser monitoreadas y usadas para el ajuste de la dosis de digoxina, para obtener el efecto clínico deseado.
Corticosteroides Sistémico/Inhalado/Nasal/Oftálmico: por ejemplo betametasona budesonide ciclesonide dexametasona fluticasona	↓ darunavir ↑ corticosteroide	La coadministración de PREZISTA®/ritonavir con dexametasona sistémica u otros corticosteroides sistémicos que inducen el CYP3A, puede resultar en la pérdida de efecto terapéutico y desarrollo de la resistencia a darunavir. Considerar corticosteroides alternativos.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

metilprednisolona mometasona triamcinolona		La coadministración con corticosteroides cuyas exposiciones son significativamente aumentadas por inhibidores potentes del CYP3A pueden incrementar el riesgo de síndrome de Cushing y supresión adrenal. Corticosteroides alternativos como beclometasona, prednisona, y prednisolona (cuya farmacocinética y/o farmacodinámica es menos afectada por inhibidores potentes del CYP3A en relación con otros esteroides) se deben considerar, particularmente para el uso a largo plazo.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan	↑ bosentan	<u>Coadministración de bosentan en pacientes que reciben PREZISTA®/ ritonavir:</u> En pacientes que están recibiendo PREZISTA®/ritonavir por al menos 10 días, comenzar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio basado en la tolerabilidad individual. <u>Coadministración de PREZISTA®/ ritonavir en pacientes que reciben bosentan:</u> Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas antes de iniciar con PREZISTA®/ritonavir. Después de al menos 10 días siguientes de iniciado con PREZISTA®/ ritonavir, reanudar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio basado en la tolerabilidad individual.
Derivados del Ergot: Por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	↑ derivados del ergot	La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como toxicidad aguda al ergot caracterizada por vasoespasmos periféricos e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agentes de motilidad gastrointestinal: cisaprida	↑ cisaprida	La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como arritmias cardíacas.
Virus de la hepatitis C (VHC): <u>Antivirales de acción directa:</u> Elbasvir/grazoprevir glecaprevir/pibrentasvir	↑ Elbasvir/grazoprevir ↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	La coadministración está contraindicada debido al potencial del riesgo aumentado de elevación de alanino transaminasa (ALT). No se recomienda la coadministración de PREZISTA®/ritonavir con

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

CO-DIRECTORA TECNICA
OPERADA

simeprevir	↑ simeprevir ↑ darunavir	Glecaprevir/pibrentasvir. No se recomienda la coadministración de PREZISTA®/ritonavir y simeprevir.
Productos herbales: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ darunavir	La coadministración está contraindicada debido al potencial de concentraciones plasmáticas de darunavir reducidas, que podrían resultar en pérdida de efecto terapéutica y desarrollo de resistencia.
Anticonceptivos hormonales Etinilestradiol, noretindrona, drospirenona	↓ etinilestradiol ↓ noretindrona Drospirenona: efectos desconocidos	Se recomienda una alternativa efectiva de un método anticonceptivo (no hormonal) o barrera anticonceptiva (Ver “Uso en poblaciones específicas”). Se recomienda monitoreo clínico para la coadministración con drospirenona, debido al potencial de hiperkalemia. No hay datos disponibles para hacer recomendaciones sobre la coadministración con otros anticonceptivos hormonales.
Inmunosupresores por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus Inmunosupresores/ neoplásicos Everolimus irinotecan	↑ inmunosupresores	El monitoreo de la concentración terapéutica del agente inmunosupresor se recomienda para los agentes del inmunosupresor cuando se coadministra con PREZISTA®/ritonavir. No se recomienda la coadministración de everolimus con PREZISTA®/ ritonavir. Discontinuar PREZISTA®/ ritonavir al menos 1 semana antes de iniciar la terapia con irinotecan. No administrar PREZISTA®/ ritonavir con irinotecan, al menos que no haya alternativas terapéuticas.
Agonista beta inhalado salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración de salmeterol y PREZISTA®/ritonavir. La combinación puede resultar en un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluyendo la prolongación QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

Farm. HUIPING TSAO QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

<p>Agentes modificadores de lípidos Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina</p> <p>Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina</p> <p>Otros agentes modificadores de lípidos: lomitapida</p>	<p>↑ lovastatina ↑ simvastatina</p> <p>↑ Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</p> <p>↑ lomitapida</p>	<p>La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones serias, tales como miopatía incluyendo rabdomiólisis.</p> <p>La coadministración de PREZISTA®/ritonavir con Inhibidores de la HMG-CoA reductasa podría llevar a eventos adversos como miopatía. Ajustar la dosis de atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina cuidadosamente y usar la menor dosis necesaria mientras se monitorea en busca de eventos adversos. No excederse de 20 mg/día de atorvastatina.</p> <p>La coadministración está contraindicada debido al potencial de transaminasas potencialmente aumentadas.</p>
<p>Analgésicos narcóticos metabolizados por CYP3A: Por ejemplo, fentanilo, oxicodona</p>	<p>↑ fentanilo ↑ oxicodona</p>	<p>Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y reacciones adversas asociados a la coadministración con analgésicos narcóticos metabolizados por CYP3A (incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal).</p>
<p>Tramadol</p>	<p>↑ tramadol</p>	<p>Puede ser necesario disminuir la dosis de tramadol con el uso concomitante.</p>
<p>Analgesia narcótica / tratamiento de dependencia opioide buprenorfina, buprenorfina/naloxona</p> <p>metadona</p>	<p>↔ buprenorfina, naloxona ↑ norbuprenorfina (metabolito)</p> <p>↓ metadona</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis para buprenorfina o buprenorfina/naloxona cuando se coadministra con PREZISTA®/ritonavir. Se recomienda monitoreo clínico si PREZISTA®/ritonavir y buprenorfina o buprenorfina/naloxona son coadministrados.</p> <p>No se requiere ajuste de dosis de metadona cuando se inicia la coadministración de PREZISTA®/ritonavir. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico ya que puede ser necesario que la terapia de mantenimiento de metadona sea ajustada en algunos pacientes.</p>
<p>Antagonistas opioides naloxegol</p>	<p>↑ naloxegol</p>	<p>La coadministración de PREZISTA®/ritonavir y naloxegol está contraindicada debido al potencial de precipitar los síntomas de abstinencia a los opioides.</p>

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG MAF revision: MAG
 CO-DIRECTORA TECNICA QC: KY
 APODERADA

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

<p>Inhibidores de PDE-5: por ejemplo, avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>↑ Inhibidores de PDE-5 (solamente se estudió con PREZISTA®/ ritonavir el uso del sildenafil en dosis utilizadas para el tratamiento de la disfunción eréctil)</p>	<p>El uso concomitante con PREZISTA®/ritonavir puede resultar en un aumento de los eventos adversos asociados a inhibidores de PDE-5, incluyendo hipotensión, síncope, disturbios visuales y priapismo.</p> <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar (HAP):</u> La coadministración con sildenafil usado para la HAP está contraindicada debido al potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (las cuales incluyen alteraciones visuales, hipotensión, erección prolongada, y síncope). Los siguientes ajustes de dosis se recomiendan para el uso de tadalafil con PREZISTA®/ritonavir:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Coadministración de tadalafil en pacientes con PREZISTA®/ritonavir:</u> En pacientes que recibiendo PREZISTA®/ritonavir durante al menos 1 semana, comenzar con tadalafil 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual.• <u>Coadministración de PREZISTA®/ritonavir en pacientes con tadalafil:</u> Evitar el uso de tadalafil durante el inicio de PREZISTA®/ritonavir. Discontinuar el uso de tadalafil al menos 24 horas previas al inicio de PREZISTA®/ritonavir. Luego de al menos 1 semana después de iniciar PREZISTA®/ritonavir, reanudar tadalafil 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual. <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 para disfunción eréctil:</u> Puede usarse sildenafil con dosis única que no exceda 25 mg en 48 horas, vardenafil con dosis única que no exceda 2,5 mg en 72 horas, o tadalafil con dosis única que no exceda 10 mg en 72 horas, con mayor monitoreo de eventos adversos asociados con el inhibidor de PDE-5.</p> <p>No se recomienda la coadministración de PREZISTA®/ritonavir y avanafil.</p>
--	--	--

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

Farm. NUEL PINO TSAN
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Inhibidor de la agregación plaquetaria ticagrelor	↑ ticagrelor	No se recomienda la coadministración de PREZISTA®/ritonavir y ticagrelor.
Inhibidor de la Bomba de Protones: omeprazol	↓ omeprazol ↔ darunavir	Cuando omeprazol es coadministrado con PREZISTA®/ritonavir, monitorear a los pacientes por disminución de la eficacia del omeprazol. Considerar aumentar la dosis de omeprazol en pacientes cuyos síntomas no están bien controlados; evite la administración de más de 40 mg de omeprazol por día.
Sedantes e hipnóticos: Midazolam administrado oralmente, triazolam metabolizados por el CYP3A por ejemplo, buspirona, diazepam, estazolam, zolpidem midazolam administrado de forma parenteral	↑ midazolam ↑ triazolam ↑ sedantes/hipnóticos	La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como sedación prolongada o aumentada, o depresión respiratoria. Triazolam y midazolam administrado oralmente son metabolizados principalmente por CYP3A4. La coadministración de triazolam o midazolam administrados oralmente con PREZISTA® podría causar gran aumento en las concentraciones de estas benzodiazepinas. Se recomienda la titulación cuando se coadministra PREZISTA®/ritonavir con sedantes/hipnóticos metabolizados por el CYP3A y una dosis más baja del sedante/hipnótico debe ser considerado con el monitoreo para los eventos adversos. La coadministración de midazolam parenteral debe efectuarse en condiciones que aseguren un monitoreo clínico cuidadoso y el control médico apropiado 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.
Antispasmodicos urinarios Fesoteridona Solifenacin	↑ fesoteridona ↑ solifenacin	Cuando fesoteridona es coadministrada con PREZISTA®/ritonavir, no exceder la dosis de fesoteridona de 4 mg diarios. Cuando solifenacin es coadministrado con PREZISTA®/ritonavir, no exceder la dosis de fesoteridona de 5 mg diarios.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D es

Farm. HUIEIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA

Página 115 de 350

Página 48 de 63

Drogas sin interacciones clínicamente significativas con PREZISTA®

Ningún ajuste de dosis es recomendado cuando PREZISTA®/ritonavir es coadministrado con los siguientes medicamentos: atazanavir, dolutegravir, efavirenz, etravirina, nevirapina, análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (abacavir emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil, zidovudina), pitavastatina, raltegravir, ranitidina, o rilpivirina.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Registro de Exposición en el Embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a PREZISTA® durante en el embarazo.

Resumen de Riesgo

Datos limitados disponibles del Registro de Embarazo Antirretroviral (APR, por sus siglas en inglés), no muestran diferencia en las tasas de defectos congénitos generales para darunavir (2,7%) en comparación con la tasa histórica para defectos congénitos mayores de 2,7% en una población estadounidense de referencia del Programa de Defectos Congénitos del Metroprolitan Atlanta (MACDP, por sus siglas en inglés) (ver “Datos”). El APR utiliza el MACDP como la población estadounidense de referencia para defectos congénitos en la población general. El MACDP evalúa mujeres e infantes de un área geográfica limitada y no incluye resultados de nacimientos que ocurrieron con menos de 20 semanas de gestación.

La tasa de abortos no es reportada en el APR. La tasa estimada histórica de aborto en embarazos clínicamente reconocidos en la población estadounidense general es 15-20%. No se conoce el riesgo histórico de defectos congénitos mayores y abortos para la población indicada.

Estudios en animales no mostraron evidencia de toxicidad del desarrollo. Las exposiciones en ratas (basadas en el AUC) fueron 3 veces mayores, mientras que las exposiciones en ratones y conejos fueron menores (menor a 1 vez) que las exposiciones en humanos a la dosis diaria recomendada (ver “Datos”).

Consideraciones Clínicas

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

PREZISTA® 800 mg tomado con ritonavir 100 mg una vez al día solo debe ser considerado en ciertas pacientes embarazadas que ya se encuentran en un régimen estable de PREZISTA® 800 mg con ritonavir 100 mg una vez al día, antes del embarazo, son virológicamente suprimidas (RNA del VIH-1 menor a 50 copias por ml), y en aquellas en las cuales un cambio a dos dosis por día de PREZISTA® 600 mg con ritonavir 100 mg puede comprometer la tolerabilidad o cumplimiento (ver “Posología y forma de Administración” y “Propiedades Farmacológicas”).

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Form HUIPING TRANG
DIRECTORA TECNICA

Página 116 de 350

APODERADA
Página 49 de 63

Datos

Datos en humanos

PREZISTA®/ritonavir (600/100 mg dos veces al día o 800/100 una vez al día) en combinación con un régimen de base fue evaluado en un estudio clínico de 34 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre, y posparto. Diecisiete sujetos fueron inscritos en cada rama de tratamiento BID y QD. Veintisiete sujetos completaron la prueba en periodo postparto (6-12 semanas luego del parto) y 7 sujetos discontinuaron antes de completar la prueba, 5 sujetos en la rama BID y 2 sujetos en la rama QD.

Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición a darunavir y ritonavir como parte de un régimen antirretroviral fue menor durante el embarazo en comparación con el posparto (6-12 semanas).

Reducciones en la exposición durante el embarazo fueron mayores para el régimen de una vez al día comparado con el régimen de dos veces al día (Ver "Farmacología Clínica").

La respuesta virológica fue preservada. En la rama BID, la proporción de sujetos con VIH-1 RNA < 50 copias/mL fue del 35% (6/17) de base, 59% (10/17) en la visita del tercer trimestre, y 59% (10/17) en la visita de la 6-12 semana postparto. Los resultados virológicos durante la visita del tercer trimestre mostraron HIV-1 RNA > 50 copias/mL para el 12% (2/17) de los sujetos y faltaron para 5 sujetos (1 sujeto discontinuó prematuramente debido a una falla virológica). En la rama QD, la proporción de sujetos con VIH-1 RNA < 50 copias/mL fue del 59% (10/17) de base, 82% (14/17) en la visita del tercer trimestre, y 82% (14/17) en la visita en la 6-12 semana postparto. Los resultados virológicos durante la visita del tercer trimestre mostraron VIH-1 RNA > 50 copias/mL para ninguno de los sujetos y faltaron para 3 sujetos (1 sujeto discontinuó prematuramente debido a una falla virológica).

PREZISTA®/ritonavir fue bien tolerado durante el embarazo y posparto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad clínicamente relevantes en comparación con el perfil de seguridad de PREZISTA®/ritonavir en adultos infectados con VIH-1 (ver "Propiedades Farmacológicas").

Entre los 29 recién nacidos con resultados de pruebas de VIH disponibles, nacidos de las 29 mujeres embarazadas infectadas con VIH que completaron el ensayo hasta el parto o período postparto, los 29 infantes tuvieron resultados de prueba negativos para VIH-1 al momento del parto y/o a las 16 semanas posparto. Todos los 29 infantes recibieron tratamiento antirretroviral profiláctico conteniendo zidovudina.

Basado en reportes prospectivos al APR de 615 nacimientos vivos luego de la exposición a regímenes conteniendo darunavir durante el embarazo (incluyendo 385 expuestos en el primer trimestre y 230 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencias en la tasa de defectos congénitos generales para darunavir en comparación con la tasa histórica de defectos congénitos mayores en una población estadounidense de referencia del MACDP.

La prevalencia de defectos congénitos en nacimientos vivos fue del 2,6% (IC del 95%: 1,2% a 4,7%) con exposición en el primer trimestre a regímenes conteniendo darunavir y 1,7% (IC del

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

95%: 0,5% a 4,4%) con exposiciones en el segundo/tercer trimestre a regímenes conteniendo darunavir.

Datos en animales

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

Lactancia

Resumen de Riesgo

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

No hay datos sobre la presencia de darunavir en la leche humana, los efectos de lactancia en el niño, o los efectos en la producción de leche. Darunavir está presente en la leche de ratas lactantes (ver “Datos”). Debido a (1) potencial de transmisión de VIH (en niños VIH negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (niños VIH positivos) y (3) reacciones adversas serias en los niños lactantes. se debe instruir a las madres para que no amamenten si están recibiendo PREZISTA® (ver “Uso en Poblaciones Específicas”).

Datos

Datos en animales

Estudios en ratas (con darunavir solo o con ritonavir) demostraron que darunavir es excretado en la leche. En el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, se observó una reducción en la ganancia de peso corporal de las crías, debido a la exposición de las crías a principios activos a través de la leche. La exposición plasmática máxima materna alcanzada con darunavir (hasta 1000 mg/kg con ritonavir) fue aproximadamente 50% de aquella alcanzada en humanos a la dosis clínica recomendada con ritonavir.

Potencial reproductivo en mujeres y hombres

Anticoncepción

El uso de PREZISTA® puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales combinados y la píldora de progesterona sola. Advertir a los pacientes sobre el uso de un método anticonceptivo alternativo efectivo (no hormonal) o adicionar un método de anticoncepción de barrera. Para la coadministración con drospirenona, se recomienda el monitoreo clínico debido al potencial de hiperkalemia (ver “Interacciones Medicamentosas”).

Uso pediátrico

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: KY

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

PREZISTA®/ritonavir no está recomendado en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad debido a la toxicidad y mortalidad observada en ratas jóvenes a las que se les administró darunavir (desde 20 mg/kg hasta 1000 mg/kg) hasta los días 23 a 26 de edad (ver “Advertencias y Precauciones”, “Uso en Poblaciones Específicas” y “Propiedades Farmacológicas”).

La seguridad, el perfil farmacocinético y las respuestas virológicas e inmunológicas de PREZISTA®/ritonavir administrado dos veces al día fueron evaluadas en pacientes pediátricos de 3 a <18 años de edad que pesaban al menos 10 kg, infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento. Se evaluó a estos sujetos en los ensayos clínicos TMC114-C212 (80 sujetos, de 6 a menos de 18 años de edad) y TMC114-228 (21 sujetos, de 3 a menos de 6 años de edad) (Ver “Reacciones Adversas”, “Propiedades Farmacológicas” y “Estudios Clínicos”). La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas a la droga en pacientes pediátricos fueron comparables con aquellos observados en adultos (ver “Reacciones Adversas”). Por favor, remítase a “Posología y forma de administración” para las recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos de 3 a <18 años de edad y que pesen al menos 15 kg.

En el ensayo clínico TMC114-C230, la seguridad, el perfil farmacocinético y las respuestas virológica e inmunológica de PREZISTA®/ritonavir administrados una vez al día se evaluaron en sujetos pediátricos infectados con VIH-1 sin tratamiento previo de 12 a menos de 18 años de edad (12 sujetos) (ver “Reacciones Adversas”, “Propiedades Farmacológicas” y “Estudios clínicos”). La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas al medicamento en sujetos pediátricos fueron comparables a lo observado en adultos (ver “Reacciones Adversas”). Las recomendaciones de dosificación de una vez al día para pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 años de edad se derivaron utilizando modelado y simulación de farmacocinética poblacional. Aunque no se realizó un estudio pediátrico de dosis de 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 de edad (ver “Propiedades Farmacológicas”). Consultar “Dosis y Administración” para conocer las recomendaciones de dosis una vez al día para sujetos pediátricos de 3 a menos de 18 años de edad con peso mínimo de 15 kg.

Datos en animales jóvenes

En un estudio de toxicidad juvenil donde ratas fueron directamente dosificadas con darunavir (hasta 1000 mg/kg), las muertes ocurrieron desde el día 5 posnatal a niveles plasmáticos de exposición en el rango de 0,1 a 1,0 los niveles de exposición humana. En un estudio de toxicidad de 4 semanas en ratas, donde la dosificación fue iniciada en el día 23 posnatal (el equivalente humano de 2 a 3 años de edad), no se observaron muertes con una exposición plasmática (en combinación con ritonavir) 2 veces los niveles de exposición en humanos.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de PREZISTA® no incluyeron suficientes cantidades de pacientes de 65 o mayores para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes. En general, se deben tomar precauciones en la administración y el monitoreo de PREZISTA® en los

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

pacientes de edad avanzada que reflejan la mayor frecuencia de función hepática disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia medicinal (ver “Propiedades Farmacológicas”).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de PREZISTA®/ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad relativos al uso de PREZISTA®/ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severo. Por lo tanto, no se recomienda el uso de PREZISTA®/ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver “Posología y forma de administración” y “Propiedades Farmacológicas”).

Insuficiencia Renal

Un análisis farmacocinético de la población demostró que la farmacocinética de darunavir no se vio significativamente afectada en los sujetos infectados con VIH con insuficiencia renal moderada (CLcr entre 30-60 ml/min, n=20). No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes infectados con VIH-1 con insuficiencia renal severa o con enfermedad renal en estadio terminal; no obstante, debido a que el aclaramiento renal de darunavir es limitado, no se espera una disminución en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que darunavir y ritonavir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que sean eliminados significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver “Propiedades Farmacológicas”).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas son discutidas en otras secciones del prospecto:

- Hepatotoxicidad (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Reacciones severas en la piel (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Diabetes Mellitus/Hiperglucemia (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Redistribucion de grasa (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Hemofilia (ver “Advertencias y Precauciones”)

Debido a la necesidad de la coadministración PREZISTA® con ritonavir, por favor remítase a la información de prescripción de ritonavir para observar las reacciones adversas asociadas con ritonavir.

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son llevados a cabo bajo condiciones ampliamente variables, los porcentajes de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los porcentajes en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

FORM KUIEL PING TSANG
CO-DIRECTOR
APODERADA

Adultos sin tratamiento previo: TMC114-C211

La valoración de seguridad se basa en todos los datos de seguridad del estudio de Fase 3 TMC114-C211 que comparó PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez por día versus lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día en 689 pacientes adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. La exposición media total de los sujetos en el grupo tratado con PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día y en el grupo tratado con lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día fue de 162,5 y 153,5 semanas, respectivamente.

La mayor parte de las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) reportadas durante el tratamiento con PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día fueron leves en severidad. Las RAMs clínicas más comunes a PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día (mayor o igual que 5%) de intensidad al menos moderada (mayor o igual que Grado 2) fueron diarrea, cefalea, dolor abdominal y erupción. 2,3% de los pacientes del grupo de PREZISTA®/ritonavir suspendieron el tratamiento debido a RAMs.

Las RAMs de PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez por día de intensidad al menos moderada (mayor o igual que Grado 2) en pacientes adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo se presentan en la Tabla 21 y en el texto subsiguiente debajo de la tabla.

Tabla 21: Reacciones adversas a medicamentos selectas para PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día* de intensidad al menos moderada (≥ Grado 2) en ≥ 2% de los sujetos adultos infectados con VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo (Estudio TMC114-C211)

Clasificación por sistema y órgano, 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 del sitio de administración		
Fatiga	< 1%	3%
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		
Erupción	6%	7%

N = número total de sujetos por grupo de tratamiento; FTC = emtricitabina; TDF = fumarato de disoproxilo de tenofovir
 * Se excluyen las anomalías de laboratorio reportadas como RAMs.

Reacciones adversas menos comunes

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING-TSANG

APODERADA

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

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia

Trastornos hepato biliares: hepatitis aguda (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad)

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad (al medicamento), síndrome de reconstitución inmune

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: diabetes mellitus

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: mialgia, osteonecrosis

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales

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

Anomalías de Laboratorio

Las anomalías de laboratorio selectas de Grado 2 a Grado 4 que representan un empeoramiento con respecto al inicio en sujetos adultos sin tratamiento antirretroviral previo tratados con PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg una vez al día se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22: Anomalías de laboratorio de grado 2 a grado 4 observadas en sujetos adultos infectados con VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo* (Estudio 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%

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING TSANG

INSPECTORA TÉCNICA

DERADA

Página 122 de 350

Página 55 de 63

Grado 3	> 2,5 a ≤ 5,0 X ULN	< 1%	< 1%
Grado 4	> 5,0 X ULN	0%	0%
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 = número total de sujetos por grupo de tratamiento; FTC = emtricitabina, TDF = fumarato de disoproxilo de tenofovir

* Los datos de grado 4 no se aplican en la escala de graduación de división del SIDA

Adultos con experiencia previa de tratamiento: TMC114-C214

La valoración de seguridad se basa en todos los datos de seguridad del estudio de Fase 3 TMC 114-C214 que comparó PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día versus lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en 595 pacientes adultos infectados por VIH-1 con experiencia en 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.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG

APODERADA

La mayor parte de las RAMs reportadas durante el tratamiento con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día fueron de intensidad leve. Las RAMs clínicas más comunes a PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (mayor o igual que 5%) de intensidad al menos moderada (mayor o igual que Grado 2) fueron diarrea, náuseas, erupción, dolor abdominal y vómitos. 4,7% de los pacientes del grupo de PREZISTA®/ritonavir suspendieron el tratamiento debido a RAMs.

Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) a PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día de intensidad al menos moderada (mayor o igual que grado 2) en pacientes adultos infectados por VIH-1 con experiencia previa en tratamiento antirretroviral se presentan en la tabla 23 y en el texto subsiguiente debajo de la tabla.

Tabla 23: Reacciones adversas a medicamentos selectas para PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día* de intensidad al menos moderada (≥ grado 2) en ≥ 2% de los sujetos adultos infectados con VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo (Estudio TMC114-C214)

Clasificación por sistema y órgano, Término preferido %	PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TBO 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 del sitio 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		
Erupción	7%	3%

N = número total de sujetos por grupo de tratamiento TBO = terapia de base optimizada

* Excepto anomalías de análisis de laboratorio informadas como RAM

Reacciones adversas menos comunes

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

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, flatulencia
Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: mialgia
Trastornos psiquiátricos: sueños anormales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, urticaria

Anomalías de laboratorio

Anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 2-4 que representan un empeoramiento con respecto al inicio en sujetos adultos con experiencia previa de tratamiento antirretroviral tratados con PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg dos veces al día se muestran en la tabla 24.

Tabla 24: Anomalías de laboratorio de Grado 2 a 4 observadas en sujetos adultos infectados con VIH-1 con experiencia previa de tratamiento antirretroviral* (Estudio TMC114-C214)

Parámetro de laboratorio %	Límite	PREZISTA®/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TBO
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%
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%

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

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 = número total de sujetos por grupo de tratamiento; TBO = terapia de base optimizada

* Los datos de grado 4 no se aplican en la escala de graduación de división del SIDA

RAMs serias

Las siguientes RAMs serias de intensidad al menos moderada (≥ Grado 2) ocurrieron en los estudios Fase 2b y Fase 3 con PREZISTA®/ritonavir: dolor abdominal, hepatitis aguda, pancreatitis aguda, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, cefalea, aumento de enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síndrome de reconstitución inmune, aumento de lipoproteínas de baja densidad, náuseas, aumento de enzimas pancreáticas, erupción, Síndrome de Stevens-Johnson, y vómitos.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y/o de hepatitis C

En sujetos coinfectados con el virus de hepatitis B o C que recibían PREZISTA®/ritonavir, la incidencia de eventos adversos y anormalidades de la química clínica no fue mayor que los sujetos que recibían PREZISTA®/ritonavir que no estaban coinfectados, excepto por el aumento de enzimas hepáticas (ver “Advertencias y Precauciones”). La exposición farmacocinética en los sujetos coinfectados fue comparable con la de los sujetos sin coinfección.

Experiencia en Estudios Clínicos: Pacientes Pediátricos

PREZISTA®/ritonavir ha sido estudiado en combinación con otros agentes antirretrovirales en 3 estudios clínicos Fase 2: TMC114-C212, en el cual 80 sujetos pediátricos infectados con VIH-1 con experiencia previa a tratamiento antirretroviral de 6 a <18 años y que pesaban al menos 20 kg fueron incluidos, TMC114-C228, en el cual 21 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 con experiencia previa a tratamiento antirretroviral de 3 a <6 años y que pesaban al menos 10 kg fueron incluidos, y TMC114-C230, en el cual 12 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 sin experiencia previa a tratamiento antirretroviral de 12 a <18 años y que pesaban al menos 40 kg

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

Farm. HUEI PING TSANG
 COORDINADORA TECNICA
 APODERADA
 IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

fueron incluidos. Los estudios TMC114-C212 y C228 evaluaron las dosis de PREZISTA®/ritonavir dos veces al día y el ensayo TMC114-C230 evaluó la dosis de PREZISTA®/ritonavir una vez al día (ver “Uso en Poblaciones Específicas” y “Estudios Clínicos”).

La frecuencia, el tipo y la severidad de las RAMs en pacientes pediátricos fueron comparables con aquellos observados en adultos.

TMC114-C212

Las RAMs a PREZISTA®/ritonavir (todos los grados, mayor o igual que 3%), fueron vómitos (13%), diarrea (11%), dolor abdominal (10%), dolor de cabeza (9%), erupción (5%), náuseas (4%) y fatiga (3%).

Las anomalías de análisis de laboratorio de Grado 3 o 4 fueron 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 RAMs clínicas a PREZISTA®/ritonavir (todos los grados, mayor o igual que 5%), fueron diarrea (24%), vómitos (19%), erupción (19%), dolor abdominal (5%) y anorexia (5%).

No hubo anomalías de análisis de laboratorio de Grado 3 ó 4 consideradas como RAMs en este estudio.

Estudio TMC114-C230

Las RAMs 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 erupción (8,3%).

No hubo anomalías de análisis de laboratorio de Grado 3 o 4 consideradas como RAMs en este estudio.

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Los siguientes eventos se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de PREZISTA®. Debido a que estos eventos fueron comunicados de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se ha informado de redistribución de grasa corporal.

Raramente, se ha informado de rhabdomiólisis (asociada con la coadministración con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y PREZISTA®/ritonavir).

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

Farm. HUEI PING-TSANG
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Además, raramente se ha informado de necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda y erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver “Advertencias y Precauciones”).

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia humana de la sobredosis aguda con PREZISTA®/ritonavir es limitada. No se encuentra disponible un antídoto específico para la sobredosis con PREZISTA®. El tratamiento de la sobredosis con PREZISTA® comprende medidas de soporte incluyendo el monitoreo de signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Puesto que PREZISTA® está altamente unido a proteínas, es poco probable que la diálisis sea beneficiosa para la eliminación significativa de la sustancia activa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Instrucciones de Uso

Se debe aconsejar a los pacientes para que tomen PREZISTA® y ritonavir con alimentos cada día en un esquema de dosificación regular, una dosis omitida puede resultar en el desarrollo de resistencia. PREZISTA® debe siempre ser utilizado con ritonavir en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Se debe aconsejar a los pacientes no alterar la dosis de PREZISTA® ni ritonavir, discontinuar ritonavir, o discontinuar la terapia con PREZISTA® sin consultar con su médico (ver “Posología y forma de administración”).

Hepatotoxicidad

Informar a los pacientes que se ha reportado hepatitis inducida por el medicamento (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con PREZISTA® coadministrado con 100 mg de ritonavir. Advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas de problemas hepáticos (ver “Advertencias y Precauciones”).

Reacciones cutáneas severas

Informar a los pacientes que se han reportado reacciones cutáneas en el rango de leve a grave, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, con PREZISTA® coadministrado con 100 mg de ritonavir. Se debe aconsejar a los pacientes discontinuar inmediatamente PREZISTA®/ritonavir si desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas. Puede incluir, pero no limitarse a, erupción grave o erupción

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Página 128 de 350

Página 61 de 63

acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia (ver “Advertencias y Precauciones”).

Interacciones medicamentosas

PREZISTA®/ritonavir puede interactuar con muchos medicamentos; por lo tanto, aconsejar a los pacientes a reportar a su profesional de la salud el uso de cualquier medicación con prescripción o sin prescripción o productos herbales, incluyendo la Hierba de San Juan (ver “Contraindicaciones”, “Advertencias y Precauciones” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

Anticoncepción

Instruir a los pacientes que reciben anticonceptivos hormonales combinados o la píldora de progesterona sola a usar un método anticonceptivo alternativo efectivo (no hormonal) o adicionar un método de barrera durante la terapia con PREZISTA®/ritonavir debido a que los niveles hormonales puede estar disminuidos (ver “Interacciones Medicamentosas” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

Redistribución de la grasa

Informar a los pacientes que puede ocurrir redistribución o acumulación de la grasa corporal en pacientes recibiendo terapia antirretroviral, incluyendo PREZISTA®/ritonavir, y que la causa y los efectos en la salud a largo plazo de estas condiciones no se conocen aún (ver “Advertencias y Precauciones”).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Aconsejar a los pacientes a informar inmediatamente a su profesional de la salud sobre cualquier síntoma de infección, ya que en algunos pacientes con infección con VIH avanzada (SIDA), signos y síntomas de inflamación de previas infecciones pueden ocurrir poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH (ver “Advertencias y Precauciones”).

Lactancia

Instruir a las mujeres con infección con VIH-1 no amamantar debido a que el VIH-1 puede pasar al bebé a través de la leche materna.

PRESENTACIÓN

Los comprimidos de PREZISTA® 75 mg están envasados en frascos blanco opaco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno (PP) y cierre a prueba de niños, conteniendo 480 comprimidos.

Los comprimidos de PREZISTA® 150 mg están envasados en frascos blanco opaco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno (PP) y cierre a prueba de niños, conteniendo 240 comprimidos.

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es

Los comprimidos de PREZISTA® 300 mg están envasados en frascos blanco opaco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno (PP) y cierre a prueba de niños, conteniendo 120 comprimidos.

Los comprimidos de PREZISTA® 400 mg están envasados en frascos blanco opaco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno (PP) y cierre a prueba de niños, conteniendo 60 comprimidos.

Los comprimidos de PREZISTA® 600 mg están envasados en frascos blanco opaco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno (PP) y cierre a prueba de niños, conteniendo 60 comprimidos.

Los comprimidos de PREZISTA® 800 mg están envasados en frascos blanco opaco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno (PP) y cierre a prueba de niños, conteniendo 30 comprimidos.

ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 30° C. No se requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Ortho LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico.

Acondicionado por: Janssen Cilag SPA, Vía C. Janssen, Borgo San Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Venta bajo receta archivada.

Certificado N°: 53.448

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

QC: KY

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-69007243-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_DARU_FCT_PI_USPI May-19_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68761397 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 63 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:36:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:36:48 -03:00