



*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

8485

BUENOS AIRES, 18 DIC 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015771-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita autorización para importar la nueva concentración de DARUNAVIR (COMO DARUNAVIR ETANOLATO) 800 mg, forma farmacéutica: comprimidos recubiertos, para la especialidad medicinal denominada: PREZISTA, inscrita bajo el Certificado Nº 53.448.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ITALIA - BÉLGICA, observándose su



*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

8485

consumo en países que integran el Anexo I del Decreto N° 150/92 (SUIZA).

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 1266 a 1268 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 1886/14.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:



*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

8485

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de DARUNAVIR (COMO DARUNAVIR ETANOLATO) 800 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: PREZISTA, inscripta bajo el Certificado Nº 53.448; la cual se denominará: PREZISTA 800 MG.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 1051 a 1056; prospectos de fojas 1095 a 1265, información para el pacientes de fojas 1058 a 1093 a desglosar las fojas 1051, 1052, 1095 a 1151, 1058 a 1069 respectivamente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.448 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente



*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

8 4 8 5

disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

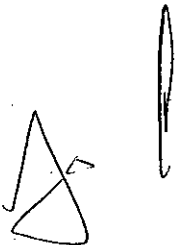
Expediente N°: 1-0047-0000-015771-13-5

DISPOSICION N°:

8 4 8 5

mb

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **8485**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53.448 la nueva concentración, solicitada por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., para la especialidad medicinal denominada PREZISTA / DARUNAVIR, otorgada según Disposición Nº 7136/06, tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-009799-06-1.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: PREZISTA 800 MG.

Nombre/s genérico/s: DARUNAVIR.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: J05AE.

Indicaciones: PACIENTES ADULTOS: COADMINISTRADO CON RITONAVIR Y CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV). ESTA INDICACIÓN SE BASA SOBRE EL ANÁLISIS DE LOS



*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

NIVELES PLASMÁTICOS DE ARN DEL HIV Y DEL RECuento DE LAS CÉLULAS CD4+ A PARTIR DE 2 ENSAYOS CONTROLADOS FASE 3 DE 48 SEMANAS DE DURACIÓN EN PACIENTES ADULTOS SIN EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y PACIENTES CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO Y 2 ENSAYOS CONTROLADOS FASE 2 DE 96 SEMANAS DE DURACIÓN EN PACIENTES CLÍNICAMENTE AVANZADOS, CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO. PACIENTES PEDIÁTRICOS: COADMINISTRADO CON RITONAVIR Y CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL HIV EN PACIENTES PEDIÁTRICOS A PARTIR DE LOS 12 AÑOS DE EDAD Y CON AL MENOS 40 KG DE PESO CORPORAL. ESTA INDICACIÓN PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EXPERIENCIA EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE 3 A 18 AÑOS DE EDAD SE BASA EN ANÁLISIS DE NIVELES PLASMÁTICOS DE ARN DEL HIV Y DEL RECuento DE LAS CÉLULAS CD4+ A PARTIR DE DOS ENSAYOS FASE 2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS (ANÁLISIS DE 24 SEMANAS PARA UN ENSAYO EN PACIENTES DE 6 A 18 AÑOS DE EDAD; ANALISIS DE 48 SEMANAS PARA UN ENSAYO EN PACIENTES DE 3 A 18 AÑOS DE EDAD). LA INDICACIÓN PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS SIN EXPERIENCIA EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL O CON EXPERIENCIA EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SIN MUTACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA A



*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DARUNAVIR, ESTÁ BASADA EN UN ENSAYO ABIERTO FASE 2 DE 48 SEMANAS DE DURACIÓN EN SUJETOS SIN EXPERIENCIA EN TRATAMIENTO DE 12 A 18 AÑOS DE EDAD Y MODELADO Y SIMULACIÓN FARMACOCINÉTICA PARA PACIENTES DE 3 A 12 AÑOS DE EDAD. EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO SE DEBEN CONSIDERAR LOS SIGUIENTES PUNTOS AL COMENZAR UNA TERAPIA: LA HISTORIA DEL TRATAMIENTO Y, SI SE ENCUENTRA DISPONIBLE, EVALUACIÓN GENOTÍPICA O FENOTÍPICA, DEBEN PAUTAR EL USO DE ESTE PRODUCTO. EL USO DE OTROS AGENTES ACTIVOS SE ASOCIA CON UNA MAYOR POSIBILIDAD DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DARUNAVIR (COMO DARUNAVIR ETANOLATO) 800 mg.

Excipientes: Núcleo: Hipromelosa 13.20 mg, Celulosa microcristalina silicificada 177.72 mg, Crospovidona 33 mg, Dióxido de Silicio coloidal 3.30 mg, Estearato de Magnesio 5.5 mg, Recubrimiento: Opadry II rojo oscuro 85F150004 (Polivinil alcohol-parcialmente hidrolizado, PEG 3350 / Macrogol 3350 / Macrogol 4000, Dióxido de titanio, Talco, Óxido de hierro rojo) 44 mg.



*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Envases/s: FRASCO BLANCO OPACO DE PLÁSTICO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) CON CIERRE DE POLIPROPILENO (PP) Y CIERRE A PRUEBA DE NIÑOS.

Origen del producto: Sintético.

Presentación: FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: CADA FRASCO CONTIENE 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de Conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 30° C.

Condición de Expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: USA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: JANSSEN ORTHO LLC.

Domicilio del establecimiento elaborador: STATE ROAD 933 KM 0.1, MAMEY WARD, GURABO, 00778 PUERTO RICO.

Acondicionamiento primario y secundario: JANSSEN CILAG SPA, VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE, 04010 LATINA ITALIA.

Establecimiento Acondicionador Secundario alternativo: JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA, RUTA 8 KM 63.500, LOCALIDAD FÁTIMA PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.



*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Proyecto de rótulos de fojas 1051 a 1056; prospectos de fojas 1095 a 1265, información para el pacientes de fojas 1058 a 1093 a desglosar las fojas 1051, 1052, 1095 a 1151, 1058 a 1069 respectivamente los que forman parte de la presente disposición.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización N° 53.448.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., titular del Certificado de Autorización N° 53.448, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... 18 DIC 2014.....

Expediente N° 1-0047-0000-015771-13-5

DISPOSICION N°

8485

mb

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

8485



PROYECTO DE RÓTULO

PREZISTA® 800 MG

DARUNAVIR

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

PRESENTACIÓN

Frascos conteniendo 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir 800 mg

(correspondiente a 867.28 mg
de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido: Hipromelosa 13.20 mg, Celulosa microcristalina silicificada 177.72 mg, Crospovidona 33 mg, Dióxido de Silicio coloidal 3.30 mg, Estearato de magnesio 5.50 mg.

Recubrimiento del comprimido: Opadry II rojo oscuro 85F150004 44 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, PEG 3350 / Macrogol 3350 / Macrogol 4000, Dióxido de titanio, Talco, Oxido de hierro rojo).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto interno.

Fecha de vencimiento:

Lote N°

ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30° C.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º N° 11414

8485



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.448

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires
ARGENTINA

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica - Bioquímica

Elaborado por Janssen Ortho LLC,
State Road 933 KM 0.1,
00778 Mamey Ward, Gurabo,
Puerto Rico

Acondicionado por Janssen Cilag SPA,
Via C. Janssen, Borgo San Michele,
04010 Latina,
Italia

® Marca Registrada

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Neg. N° 11417

3485



PROSPECTO: Información para el Paciente

PREZISTA® 800 mg

DARUNAVIR

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es PREZISTA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PREZISTA
3. Cómo tomar PREZISTA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PREZISTA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PREZISTA y para qué se utiliza

¿Qué es PREZISTA?

PREZISTA es un medicamento antirretroviral usado en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Pertenece a un grupo de medicamentos llamado inhibidores de la proteasa. PREZISTA reduce la cantidad de VIH presente en su cuerpo. Con ello, su sistema inmunitario mejorará y disminuirá el riesgo de sufrir enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

¿Para qué se utiliza?

PREZISTA 800 mg se usa para tratar a los adultos y niños (a partir de 12 años de edad, con al menos 40 kg de peso) infectados por el VIH y - que no han usado antes medicamentos antirretrovirales.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pag. 1 of 12

848



- en ciertos pacientes que han usado antes medicamentos antirretrovirales determinado por su médico).

PREZISTA debe tomarse junto con una dosis baja de ritonavir y otros medicamentos contra el VIH. Su médico le expondrá la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PREZISTA

No tome PREZISTA

- si es **alérgico** a darunavir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a ritonavir.
- si padece **problemas graves del hígado**. Pregunte a su médico si usted no está seguro de la gravedad de su enfermedad hepática. Podría ser necesaria la realización de algunas pruebas adicionales.

No combine PREZISTA con ninguno de los medicamentos siguientes

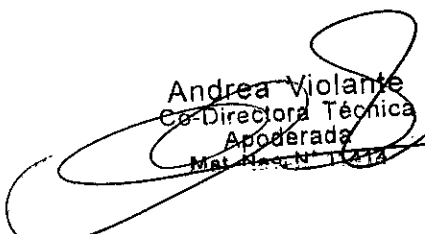
Si está tomando cualquiera de estos fármacos, consulte a su médico para cambiar a otro medicamento

Medicamento	Finalidad del medicamento
<i>Triazolam y midazolam por vía oral</i>	ayudarle a dormir y/o aliviar la ansiedad
<i>Cisaprida</i>	tratamiento de problemas de estómago
<i>Pimozida</i>	tratamiento de problemas psiquiátricos
<i>Alcaloides del cornezuolo del centeno como ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina y metilergonovina</i>	tratamiento de dolores de cabeza y jaquecas
<i>Lovastatina y simvastatina</i>	reducir los niveles de colesterol
<i>Rifampicina</i>	tratamiento de ciertas infecciones como la tuberculosis
<i>Alfuzozina</i>	Tratamiento del aumento de tamaño de la próstata
<i>Sildenafil</i>	tratamiento de la presión arterial alta en la circulación pulmonar

No combine PREZISTA con productos que contienen hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Tenga especial cuidado con PREZISTA

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar PREZISTA.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º 11212

8485



PREZISTA no cura la infección por el VIH. PREZISTA no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o por la sangre. Por tanto, debe seguir tomando las precauciones adecuadas.

Las personas que toman PREZISTA pueden desarrollar otras infecciones u otras enfermedades que se asocian a la infección por el VIH. Debe mantener un contacto regular con su médico.

Las personas que toman PREZISTA pueden desarrollar una erupción en la piel. No es frecuente que la erupción sea grave o potencialmente mortal. Por favor, consulte con su médico si desarrolla una erupción.

Los pacientes que toman PREZISTA y raltegravir (para la infección por el VIH), puede que presenten exantemas (generalmente de carácter leve o moderado) más frecuentemente que los pacientes que toman cualquiera de los dos medicamentos de forma separada.

PREZISTA sólo ha sido usado en un número limitado de pacientes de 65 años o mayores. Si usted pertenece a este grupo de edad, por favor, hable con su médico para ver si puede usar PREZISTA.

Informe a su médico sobre su situación ANTES Y DURANTE su tratamiento

Asegúrese de que comprueba los siete puntos siguientes e informe a su médico en caso de que alguno le aplique.

- Informe a su médico si ha sufrido alguna **enfermedad del hígado**, incluyendo hepatitis B o C.

Su médico valorará la gravedad de la enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar PREZISTA.

- Informe a su médico si tiene **diabetes**. PREZISTA puede provocar un aumento de la concentración de azúcar en sangre.

- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infección** (por ejemplo aumento de ganglios linfáticos y fiebre). En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH.

Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir las infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente.

- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH.

Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende

Andrea Viplante,
Co-Directora Técnica pag. 3 of 12
Apoderada
Mat. N° 114/14

hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

- Informe a su médico si **aprecia algún cambio de la grasa corporal**. Los pacientes tratados con combinaciones de medicamentos antirretrovirales pueden experimentar redistribución, acumulación o pérdida de la grasa corporal.
- Informe a su médico si tiene **hemofilia**. PREZISTA puede incrementar el riesgo de hemorragia.
- Informe a su médico si es **alérgico a sulfonamidas** (por ejemplo usadas para el tratamiento de ciertas infecciones).
- Informe a su médico si advierte algún **problema óseo o muscular**. Algunos pacientes que utilizan tratamiento antirretroviral combinado pueden sufrir una osteopatía llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso).

Niños y adolescentes

PREZISTA 800 mg no se debe utilizar en niños menores de 12 años de edad o con un peso menor a 40 kg.

Toma de PREZISTA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos **no se deben combinar** con PREZISTA. La lista puede consultarse en el apartado "No combine PREZISTA con ninguno de los medicamentos siguientes."

Informe a su médico si usted toma otros medicamentos contra el VIH. PREZISTA se puede combinar con algunos otros medicamentos contra el VIH mientras que otras combinaciones no se encuentran recomendadas.

Los productos siguientes pueden reducir la eficacia de PREZISTA. Informe a su médico si toma:

- *Fenobarbital, difenilhidantoína* (para prevenir convulsiones)
- *Dexametasona* (esteroide)
- *Efavirenz* (para la infección por VIH)
- *Telaprevir, boceprevir* (para la infección por el virus de la hepatitis C).

PREZISTA también puede influir sobre los efectos de otros medicamentos. Informe a su médico si toma:

- *Felodipina, nifedipina, nicardipina* (para trastornos del corazón) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver aumentados.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º N.º 11414

- Medicamentos para enfermedades cardíacas (*bepiril, lidocaína, quinidina, amiodarona, flecainida, propafenona, metoprolol, timolol*).
- *Warfarina* (para reducir la coagulación de la sangre) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver alterados; su médico puede que le haga análisis de sangre.
- Anticonceptivos hormonales basados en estrógenos y tratamientos hormonales de sustitución.

PREZISTA puede reducir su eficacia. Para el control de la natalidad, se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos no hormonales.

- *Pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina* (para reducir el colesterol de la sangre). Puede haber un mayor riesgo de lesiones musculares. Su médico determinará qué tratamiento, para reducir el colesterol, le conviene más según sus circunstancias personales.

- *Claritromicina* (antibiótico)

- *Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus* (para el tratamiento del sistema inmunitario) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver aumentados. Su médico podría hacerle algunos análisis adicionales.

- *Fluticasona* (para controlar el asma). Únicamente podrá administrarse tras evaluación médica y bajo vigilancia exhaustiva de su médico, para controlar la aparición de efectos secundarios de los corticoesteroides.

- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para el tratamiento de la dependencia de narcóticos)

- *Salmeterol* (medicamento para el tratamiento del asma)

- *Artemeter/lumefantrina* (una combinación de medicamentos para tratar la malaria).

- Medicamentos para tratar depresión y ansiedad (*trazodona, desipramina*)

En ciertos casos, será necesario modificar la dosis de algunos medicamentos ya que al combinarse pueden verse afectados los efectos terapéuticos o adversos de éstos o de PREZISTA.

Informe a su médico si toma:

- *Digoxina* (para el tratamiento de ciertos trastornos cardíacos)

- *Ketoconazol, itraconazol* (contra infecciones causadas por hongos). Voriconazol sólo puede administrarse tras una evaluación médica.

- *Rifabutina* (contra infecciones bacterianas)

- *Sildenafil, vardenafil, tadalafilo* (para la disfunción eréctil o presión arterial alta en la circulación pulmonar)

- *Paroxetina, sertralina* (para tratar la depresión y la ansiedad)

- *Metadona*

- *Agentes sedantes* (por ejemplo, midazolam administrado por inyección)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Neg. N° 11474

8485



- *Carbamazepina* (medicamento para prevenir crisis epilépticas o para tratar tipos de dolor neuropático)
- *Colchicina* (medicamento para el tratamiento de la gota)
- *Bosentán* (medicamento para el tratamiento de la presión arterial alta en la circulación pulmonar).
- Medicamentos para tratar condiciones psiquiátricas como risperidona, tioridazina.

Toma de PREZISTA con alimentos y bebidas

Ver sección 3 "Cómo tomar PREZISTA."

Embarazo y lactancia

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada o está dando el pecho a su bebé. Las madres embarazadas o en periodo de lactancia, no deben tomar PREZISTA a menos que su médico se lo indique específicamente. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos puesto que existe la posibilidad, de que los hijos se infecten por el VIH a través de la leche, como por los efectos desconocidos del medicamento en los niños.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento

Conducción y uso de máquinas

No maneje herramientas o máquinas ni conduzca si sufre mareos después de tomar PREZISTA.

3. Cómo tomar PREZISTA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda pregunte a su médico o farmacéutico.

No deje de tomar PREZISTA sin consultar antes a su médico aunque se sienta mejor.

Después de iniciado el tratamiento, no se debe cambiar la dosis o la forma de la dosis o interrumpir el tratamiento sin instrucciones del médico.

Los comprimidos de PREZISTA 800 miligramos se usan sólo para obtener la pauta posológica de 800 miligramos una vez al día.

Dosis para adultos que no han tomado antes medicamentos antirretrovirales (serán determinadas por su médico)

La dosis normal de PREZISTA es 800 miligramos (2 comprimidos de 400 miligramos de PREZISTA o 1 comprimido que contiene 800 miligramos de PREZISTA) una vez al día.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. No. N° 17414

8485



Debe tomar PREZISTA cada día y siempre en combinación con 100 miligramos de ritonavir y con alimentos. PREZISTA no actúa adecuadamente sin ritonavir y alimentos.

Antes de tomar PREZISTA y ritonavir, debe ingerir alimento 30 minutos antes. El tipo de alimento no es importante.

No interrumpa el tratamiento con PREZISTA sin consultar antes a su médico aunque se sienta mejor.

Instrucciones para adultos

- Tome un comprimido de 800 miligramos a la vez, una vez al día, todos los días.
- Tome PREZISTA siempre junto con 100 miligramos de ritonavir.
- Tome PREZISTA con alimentos.
- Trague el comprimido con una bebida, que puede ser agua o leche.
- Tome los otros medicamentos para el VIH usados en combinación con PREZISTA y ritonavir como su médico le recomiende.

Dosis para adultos que han tomado antes medicamentos antirretrovirales (serán determinadas por su médico)

La dosis es:

- 800 miligramos de PREZISTA (2 comprimidos que contienen 400 miligramos de PREZISTA o 1 comprimido que contiene 800 miligramos de PREZISTA) junto con 100 miligramos de ritonavir una vez al día.

O

- 600 miligramos (2 comprimidos que contienen 300 miligramos de PREZISTA o 1 comprimido que contiene 600 miligramos de PREZISTA) junto con 100 miligramos de ritonavir dos veces al día.

Por favor hable con su médico sobre qué dosis es la correcta para usted.

Dosis para niños a partir de 12 años de edad, con al menos 40 kilogramos de peso que no han tomado antes medicamentos antirretrovirales (el médico de su hijo la determinará)

- La dosis habitual de PREZISTA es 800 miligramos (2 comprimidos que contienen 400 miligramos de PREZISTA o 1 comprimido que contiene 800 miligramos de PREZISTA) junto con 100 miligramos de ritonavir una vez al día.

Dosis para niños de 12 años de edad, con al menos 40 kilogramos que han tomado antes medicamentos antirretrovirales (el médico de su hijo la determinará)

La dosis es:

- 800 miligramos (2 comprimidos que contienen 400 miligramos de PREZISTA o 1 comprimido que contiene 800 miligramos de PREZISTA) junto con 100 miligramos de ritonavir una vez al día.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11444

- 600 miligramos (2 comprimidos que contienen 300 miligramos de PREZISTA o 1 comprimido que contiene 600 miligramos de PREZISTA) junto con 100 miligramos de ritonavir dos veces al día.

Por favor, hable con su médico sobre qué dosis es la correcta para usted.

Instrucciones para niños de 12 años de edad, con al menos 40 kilogramos

- Tome 800 miligramos de PREZISTA (2 comprimidos que contienen 400 miligramos de PREZISTA o 1 comprimido que contiene 800 miligramos de PREZISTA) a la misma hora una vez al día todos los días.
- Tome PREZISTA siempre junto con 100 miligramos de ritonavir.
- Tome PREZISTA con alimento.
- Trague los comprimidos con un líquido como el agua o la leche.
- Tome el resto de medicamentos utilizados en combinación con PREZISTA y ritonavir según le haya indicado su médico.

Extracción del tapón resistente a los niños

El frasco de plástico tiene un cierre de seguridad resistente a niños y se abre de la forma siguiente:

- Empuje el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo contra el sentido de las agujas del reloj.
- Saque el tapón desenroscando.



Si toma más PREZISTA del que debe

Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar PREZISTA

Si se da cuenta en las **12 horas siguientes**, tome los comprimidos inmediatamente. Siempre con ritonavir y con alimento. Si se da cuenta **después de 12 horas**, omita esa toma y haga la siguiente de la forma acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar PREZISTA sin hablar antes con su médico

El tratamiento contra el VIH puede aumentar su sensación de bienestar. Incluso aunque se sienta mejor, no deje de tomar PREZISTA. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N.º 11214

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento de la infección por el VIH, no siempre es fácil reconocer los efectos secundarios que se deben a PREZISTA, los causados por otros medicamentos o los debidos a la propia infección por el VIH.

Informe a su médico si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos.

Se han notificado casos de problemas en el hígado que ocasionalmente pueden ser graves. Su médico le hará un análisis de sangre antes de iniciar PREZISTA. Si tiene una infección crónica causada por la hepatitis B o C, su médico comprobará a menudo sus analíticas de sangre dado que existe una mayor probabilidad de desarrollar problemas en el hígado. Hable con su médico sobre los signos y síntomas de los problemas en el hígado. Estos pueden incluir que la piel y el blanco de los ojos se amarillee, oscurecimiento (color té) de la orina, heces de color pálido (movimientos del intestino), náuseas, vómitos, pérdida de apetito, o dolor, sensación de dolor o sensibilidad en el lado derecho por debajo de sus costillas.

Erupción de la piel (más frecuente cuando se utiliza en combinación con raltegravir), picores. La erupción de la piel suele ser de leve a moderada. Una erupción de la piel también puede ser un síntoma de una situación rara y grave. Por lo tanto es importante que contacte con su médico si desarrolla una erupción. Su médico le aconsejará sobre cómo controlar los síntomas o si debe interrumpir PREZISTA.

Otros efectos adversos graves clínicamente relevantes, comunicados como frecuentes, fueron diabetes, cambios en el cuerpo asociados con la redistribución de la grasa y aumento en los niveles de grasa en la sangre. La inflamación del páncreas fue observada con una frecuencia poco común.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- diarrea.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- vómitos, náuseas, dolor o distensión abdominal, dolor en la parte alta del abdomen (dispepsia), flatulencia

- dolor de cabeza, cansancio, mareos, somnolencia, sensación de adormecimiento, entumecimiento o dolor en las manos o en los pies, pérdida de fuerza, dificultad para quedarse dormido

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- dolor en el pecho, cambios en el electrocardiograma, movimientos rápidos o lentos del corazón

- disminución o anormal sensibilidad en la piel, hormigueo, trastorno de atención, pérdida de memoria, dificultad para mantener el equilibrio

- dificultad respiratoria, tos, hemorragia nasal, irritación de garganta

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. N° 11414

848



- inflamación del estómago o boca, ardor de estómago, arcadas, boca seca, molestias de abdomen, estreñimiento, eructar
- insuficiencia renal, cálculos renales, dificultad al orinar, orina excesiva o frecuente, a veces de noche
- urticaria, hinchazón grave de la piel y otros tejidos (sobre todo, los labios o los ojos), eczema, sudoración excesiva, sudores nocturnos, alopecia, acné, piel seca o escamada, coloración de las uñas
- dolor muscular, calambres musculares o debilidad, dolores en las extremidades, osteoporosis
- función de glándula tiroides reducida. Esto se puede ver en un análisis de sangre.
- hipertensión (aumento de la presión arterial), rubor
- ojos rojos o secos
- fiebre, hinchazón de las extremidades inferiores por la retención de líquidos, malestar, irritabilidad, dolor
- síntomas de infección, herpes simple
- disfunción eréctil, aumento de tamaño de las mamas
- problemas para conciliar el sueño, somnolencia, depresión, ansiedad, sueños anormales, disminución del deseo sexual, agitación
- alteraciones de algunos valores de las células o de la bioquímica de la sangre. Éstos pueden detectarse en los análisis de sangre. El médico le explicará en qué consisten.

Algunos ejemplos son: reducción de la cantidad de glóbulos blancos o rojos, reducción de la cantidad de plaquetas, aumento de los niveles de azúcar, aumento de los niveles de insulina

Efectos adversos raros (que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- una reacción llamada DRESS [erupción grave, que puede ir acompañada de fiebre, cansancio, hinchazón de la cara o ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de célula blanca de la sangre), daños en el hígado, riñón o pulmón]
- infarto de miocardio, movimientos lentos del corazón, palpitaciones
- alteración visual
- escalofríos, sensación rara
- una sensación de confusión o desorientación, estado de ánimo alterado, agitación
- desmayo, crisis epiléptica, cambios o pérdida del gusto
- úlceras en la boca, vomitar sangre, inflamación de los labios, labios secos, lengua con sarro
- secreción de la nariz
- lesiones en la piel, sequedad de la piel
- rigidez muscular o en las articulaciones, dolores articulares con o sin inflamación
- cambios en alguno de los valores de las células de la sangre o bioquímica. Estos cambios se puede ver en los análisis de sangre y/u orina. Su médico se los explicará. Por ejemplo: aumento en algunas células blancas de la sangre

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

8483



Algunos efectos adversos son típicos de los medicamentos contra el VIH que pertenecen a la misma familia que PREZISTA. Éstos son:

- elevación del azúcar de la sangre y empeoramiento de la diabetes.
- dolores musculares, sensibilidad o debilidad. En raras ocasiones, estos trastornos musculares pueden ser graves.
- cambios de la forma del cuerpo debidos a la redistribución de la grasa. Pueden consistir en pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara, aumento de la grasa del abdomen (vientre) y otros órganos internos, aumento de tamaño de las mamas y depósitos de grasa en la nuca (joroba de búfalo). En la actualidad no se conocen ni la causa ni los efectos a largo plazo para la salud de estos fenómenos.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de PREZISTA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el frasco después de Venc. o Exp. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar entre 15 y 30° C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PREZISTA

- El principio activo es darunavir. Cada comprimido contiene 800 miligramos de darunavir como etanolato.
- Los demás componentes son hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio. El revestimiento contiene polivinil alcohol – parcialmente hidrolizado, PEG 3350/macrogol 3350/macrogol 4000, dióxido de titanio (E171), talco y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimido recubierto con película, ovalado, de color rojo oscuro, marcado con T en un lado y 800 en el otro lado.

Los comprimidos de Prezista 800 miligramos están disponibles en envases que contienen un frasco de 30 comprimidos.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. N° 11444

8485



Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.448

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, farmacéutica y bioquímica.

Elaborado por Janssen Ortho LLC,

State Road 933 KM 0.1,

00778 Mamey Ward, Gurabo,

Puerto Rico

Acondicionado por Janssen Cilag SPA,

Via C. Janssen, Borgo San Michele,

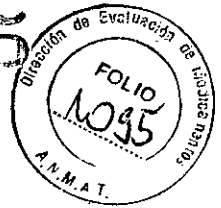
04010 Latina, Italia

Fecha de última revisión:


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N° 11414



8485



PROYECTO DE PROSPECTO

PREZISTA® 800 mg

DARUNAVIR

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 800 mg contiene:

Darunavir 800 mg

(correspondiente a 867.28 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido: Hipromelosa 13.20 mg, Celulosa microcristalina silicificada 177.72 mg, Crospovidona 33 mg, Dióxido de Silicio coloidal 3.30 mg, Estearato de magnesio 5.50 mg.

Recubrimiento del comprimido: Opadry II rojo oscuro 85F150004 44 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, PEG 3350 / Macrogol 3350 / Macrogol 4000, Dióxido de titanio, Talco, Óxido de hierro rojo).

ACCION TERAPEUTICA

Antirretroviral de uso sistémico.

INDICACIONES

Pacientes Adultos:

PREZISTA® co-administrado con ritonavir (PREZISTA®/rtv) y con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH.)

Esta indicación se basa sobre el análisis de los niveles plasmáticos de ARN del VIH y del recuento de las células CD4+ a partir de 2 ensayos controlados Fase 3 de 48 semanas de duración en pacientes adultos sin experiencia en el tratamiento antirretroviral y pacientes con experiencia en el tratamiento y 2 ensayos controlados Fase 2 de 96 semanas de duración en pacientes clínicamente avanzados, con experiencia en el tratamiento.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Noe. N° 11444

Pacientes Pediátricos.

PREZISTA[®], co-administrado con ritonavir (PREZISTA/rtv) y con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento del VIH en pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad y con al menos 40 Kg de peso corporal.

Esta indicación para pacientes pediátricos con experiencia en tratamiento antirretroviral de 3 a menores de 18 años de edad se basa en análisis de niveles plasmáticos de ARN del VIH y del recuento de células CD4⁺ a partir de dos ensayos Fase 2 en pacientes pediátricos (análisis de 24 semanas para un ensayo en pacientes de 6 a < 18 años de edad; análisis de 48 semanas para un ensayo en pacientes 3 a menores de 18 años de edad). La indicación para pacientes pediátricos sin experiencia en tratamiento antirretroviral o con experiencia en tratamiento antirretroviral sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir, está basada en un ensayo abierto Fase II de 48 semanas de duración en sujetos sin experiencia en tratamiento de 12 a menores de 18 años de edad y modelado y simulación farmacocinética para pacientes de 3 a menores de 12 años de edad.

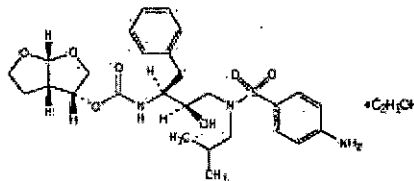
En pacientes adultos y pediátricos con experiencia en el tratamiento se deben considerar los siguientes puntos al comenzar una terapia con PREZISTA/rtv:

* La historia del tratamiento y, si se encuentra disponible, evaluación genotípica o fenotípica, deben pautar el uso de PREZISTA/rtv.

* El uso de otros agentes activos con PREZISTA/rtv se asocia con una mayor posibilidad de respuesta al tratamiento.

DESCRIPCIÓN

PREZISTA[®] (darunavir) es un inhibidor de la proteasa (IP) del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). 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 C₂₇H₃₇N₃O₇S•C₂H₅OH 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.

Los comprimidos de PREZISTA (darunavir) 800 mg se encuentra disponible como comprimido recubierto ovalado de color rojo oscuro, para su administración oral.

Andrea Vigilante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. N° 11414



8485

Cada comprimido 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.

FARMACOLÓGIA CLINICA

Propiedades Farmacocinéticas

Farmacocinética en adultos

Generales: Darunavir es metabolizado principalmente por CYP3A. Ritonavir inhibe a CYP3A, por lo tanto aumenta las concentraciones plasmáticas de darunavir. Cuando se administró una dosis única de darunavir 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 de darunavir.

La farmacocinética de darunavir, co-administrado con una dosis baja de ritonavir (100 mg una o dos veces al día), ha sido evaluada en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados con VIH-1. La Tabla 1 muestra los cálculos farmacocinéticos poblacionales con darunavir después de la administración oral de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día [basado en el muestreo disperso en 285 pacientes en el estudio TMC114-C214 (TITAN), 278 pacientes en el estudio TMC114-C229 (ODIN) y 119 pacientes (datos integrados) de los Estudios TMC114-C202 (POWER 2) y TMC114-C213 (POWER 1)] y PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día [basado en el muestreo disperso en 335 pacientes en el estudio TMC114-C211 (ARTEMIS) y 280 pacientes en el estudio TMC114-C229 (ODIN)] para pacientes infectados con VIH-1.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º 11474

Tabla 1: Cálculos Farmacocinéticos de la Población con Darunavir con la dosis de PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día (Estudio TMC114-C211, análisis de 48 semanas y estudio ODIN, análisis de 48 semanas) y PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día (Estudio TITAN, análisis de 48 semanas, Estudio ODIN, análisis de 48 semanas y datos integrados de los Estudios POWER 1 y POWER 2, Análisis Primario de 24 Semanas)

Parámetro	Estudio ARTEMIS PREZISTA/ rtv 800/100 mg una vez al día N=335	Estudio ODIN PREZISTA/rt v 800/100 mg una vez al día N=280	Estudio TITAN PREZISTA/rt v 600/100 mg dos veces al día N=285	Estudio ODIN PREZISTA/rt v 600/100 mg dos veces al día N = 278	Estudio POWER 1 y POWER 2 (datos integrados) PREZISTA/rt v 600/100 mg dos veces al día N=119
AUC _{12h} (ng•h/mL)*					
Media ± desviación Estándar	93026 ± 27050	93334 ± 28626	116796 ± 33594	114302 ± 32681	124698 ± 32286
Promedio (Rango)	87854 (45000- 219240)	87788 (45456- 236920)	111632 (64874- 355360)	109401 (48934- 323820)	123336 (67747- 212980)
C _{0h} (ng/mL)					
Media ± desviación Estándar	2282 ± 1168	2160 ± 1201	3490 ± 1401	3386 ± 1372	3578 ± 1151
Promedio (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: Darunavir, co-administrado 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 co-administración con 100 mg de ritonavir dos veces al día fue de 37% y de 82%, respectivamente. Los datos *in vivo* sugieren que darunavir/ritonavir es un inhibidor de la glicoproteína-p transportadora (p-gp).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mut. Nac. N° 11414

Efectos de los Alimentos sobre la Absorción Oral: Al administrarse con los alimentos, la C_{max} y el AUC de darunavir, co-administrado con ritonavir, son de aproximadamente 40% más altas en relación con el estado de ayuno. Por consiguiente, los comprimidos de PREZISTA co-administrados con ritonavir, siempre deben tomarse con los alimentos. 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 g de grasa) y 928 Kcal (56 g de grasas).

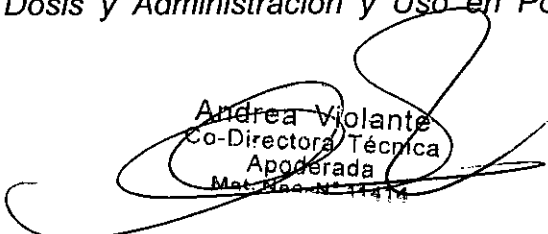
Distribución: Darunavir se une aproximadamente en un 95% a las proteínas plasmáticas. Darunavir se une principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida (AAG).

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 equilibrio de masa en voluntarios sanos demostró que luego de la administración de una dosis única de 400 mg de ^{14}C -darunavir, co-administrado 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 tipo salvaje.

Eliminación: Un estudio de equilibrio de masa en voluntarios sanos demostró que luego de la administración de una dosis única de 400 mg de ^{14}C -darunavir, co-administrado 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 combinarse con ritonavir. Luego de la administración intravenosa, el *clearance* de darunavir, administrado solo y co-administrado con 100 mg de ritonavir fue de 32,8 L/hora y 5,9 L/hora, respectivamente.

Poblaciones especiales:

Deterioro Hepático: Darunavir se metaboliza principalmente por el hígado. En un estudio de dosis múltiples con PREZISTA administrado junto con ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que los parámetros farmacocinéticos de darunavir en el estado de equilibrio en pacientes 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) fueron similares. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de darunavir. (Ver *Dosis y Administración y Uso en Poblaciones Específicas*).



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. N° 11414



8485



Co-infección con el Virus de la Hepatitis B o Hepatitis C: El análisis de 48 semanas de duración de los datos a partir de los Estudios ARTEMIS y TITAN en sujetos infectados con VIH-1 indicó que el estado de co-infección con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C no tuvo efecto aparente sobre la exposición a darunavir

Deterioro Renal: Los resultados de un estudio de equilibrio de masa con ¹⁴C-darunavir/ritonavir demostraron que, aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada de darunavir se excreta en la orina como fármaco sin metabolizar. 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 deterioro renal moderado (ClCr entre 30-60 mL/min, n=20). No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes infectados con VIH-1 con deterioro renal severo o con insuficiencia renal terminal. (*Ver Uso en Poblaciones Específicas*)

Sexo: El análisis farmacocinético poblacional mostró una exposición media más alta de 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 Geriátricos: 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 pacientes infectados con VIH-1 (n=12, edad ≥ 65) (*ver Uso en Poblaciones Específicas*)

Pacientes Pediátricos:

PREZISTA/ritonavir administrado dos veces al día:

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir en 93 pacientes pediátricos de 3 a <18 años de edad infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento y que pesaban al menos 10 kg, mostró que las dosis basadas en el peso produjeron una exposición a darunavir comparable con aquella de los adultos con experiencia en el tratamiento que reciben PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día [Ver *Dosis y Administración*]

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



PREZISTA/ritonavir administrado una vez al día:

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir administrado una vez al día en 12 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 sin experiencia en tratamiento antiretroviral, evaluada en pacientes entre 12 y menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, recibiendo PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día, resultó en una exposición a darunavir comparable a la alcanzada en pacientes adultos que recibían PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día [Ver *Dosis y Administración*].

Basado en modelado y simulación farmacocinética poblacional, el régimen de dosificación propuesto de PREZISTA/rtv una vez al día para pacientes pediátricos de 3 a menores de 12 años de edad, es predictivo y resulta en una exposición a darunavir similar comparable con aquella de adultos sin experiencia en tratamiento que reciben PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día [Ver *Dosis y Administración*].

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales en sujetos pediátricos con PREZISTA/rtv administrado una o dos veces al día están resumidos abajo en la tabla.

Tabla 2: Cálculos farmacocinéticos de la exposición de darunavir en la población (Estudio TMC114-C230, estudio TMC114-C212 y estudio TMC114-C228) después de la administración de las dosis en <i>Dosis y Administración</i>				
Parámetro	Estudio TMC114-C230 PREZISTA/rtv una vez al día ^β N=12	Estudio TMC114-C212 PREZISTA/rtv dos veces al día N=74	Estudio TMC114-C228 PREZISTA/rtv dos veces al día*	
			10 a menos de 15 kg [‡] N=10	15 a menos de 20 kg [§] N=13
AUC _{24h} (ng•h/mL) [†]				
Media ± desviación Estándar	84390 ± 23587	126377 ± 34356	137896 ± 51420	157760 ± 54080
Promedio (Rango)	86741 (35527-123325)	127340 (67054-230720)	124044 (89688-261090)	132698 (112310-294840)
C _{0h} (ng/mL)				
Media ± desviación Estándar	2141 ± 865	3948 ± 1363	4510 ± 2031	4848 ± 2143
Promedio (Rango)	2234 (542-3776)	3888 (1836-7821)	4126 (2456-9361)	3927 (3046-10292)

N = Cantidad de sujetos con datos

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

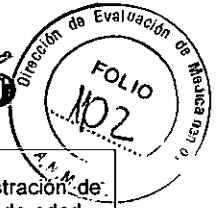
[†]AUC_{24h} se calcula como AUC_{12h} * 2

[‡] 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 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, basado en el análisis de la 48 semanas que evaluó una dosis de darunavir

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Rec. N° 41434

8485



de 380 mg dos veces al día.

⁸ 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.

Interacciones Medicamentosas:

Ver también CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, y PRECAUCIONES, *Interacciones Medicamentosas*.

Darunavir co-administrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La co-administración de darunavir y ritonavir con drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6 puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y eventos adversos. Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A aumenten el *clearance* de darunavir y ritonavir, lo que ocasiona la disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. La co-administración de darunavir y ritonavir y otros fármacos que inhiban CYP3A puede disminuir el *clearance* de darunavir y ritonavir y puede producir el aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.

Se realizaron estudios sobre interacciones medicamentosas con darunavir y otros fármacos que pudieran ser co-administradas y algunos fármacos comúnmente utilizados como pruebas para las interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la co-administración de darunavir sobre los valores del AUC, C_{max} y C_{min} se resumen en la Tabla 3 (efectos de otros fármacos sobre darunavir) y la Tabla 4 (efectos de darunavir sobre otros fármacos). Para más información sobre las recomendaciones clínicas, ver PRECAUCIONES, *Interacciones medicamentosas*.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º 11414

8485



Tabla 3: Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos para Darunavir ante la Presencia de Fármacos Co-administrados

Droga Co-administrada	Dosis/Cronograma		N	PK	Relación Media LS % (IC del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de <u>Darunavir</u> con/sin Droga Co-administrada		
	Droga Co-administrada	Darunavir/rtv			C _{max}	AUC	C _{min}
Co-administración con Otros Inhibidores de la Proteasa de HIV							
Atazanavir	300 mg una vez al día	400/100 mg dos veces al día	13	↔	1,02 (0,96-1,09)	1,03 (0,94-1,12)	1,01 (0,88-1,16)
Indinavir	800 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	9	↑	1,11 (0,98-1,26)	1,24 (1,09-1,42)	1,44 (1,13-1,82)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg dos veces al día	1200/100 mg dos veces al día ‡	14	↓	0,79 (0,67-0,92)	0,62 (0,53-0,73)	0,49 (0,39-0,63)
	533/133,3 mg dos veces al día	1200 mg dos veces al día ‡	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 dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	14	↓	0,83 (0,75-0,92)	0,74 (0,63-0,86)	0,58 (0,47-0,72)
Co-administración con otros Antirretrovirales							
Didanosina	400 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	17	↔	0,93 (0,86-1,00)	1,01 (0,95-1,07)	1,07 (0,95-1,21)
Efavirenz	600 mg una vez al día	300/100 mg dos veces al día	12	↓	0,85 (0,72-1,00)	0,87 (0,75-1,01)	0,69 (0,54-0,87)
Etravirina	200 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	15	↔	1,11 (1,01-1,22)	1,15 (1,05-1,26)	1,02 (0,90-1,17)
Nevirapina	200 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	8	↑	1,40 § (1,14-1,73)	1,24 § (0,97-1,57)	1,02 § (0,79-1,32)
Rilpivirina	150 mg una vez al día	800/100 mg una vez al día	15	↔	0,90 (0,81-1,00)	0,89 (0,81-0,99)	0,89 (0,68-1,16)
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg una vez al día	300/100 mg dos veces al día	12	↑	1,16 (0,94-1,42)	1,21 (0,95-1,54)	1,24 (0,90-1,69)
Co-administración con Inhibidores de la proteasa NS3-4A							
Boceprevir ^A	800 mg 3 veces al día	600/100 mg día dos veces al día	11	↓	0,64 (0,58-0,71)	0,56 (0,51-0,61)	0,41 (0,38-0,45)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º IV 11414

Telaprevir	750 mg cada 8 horas	600/100 mg día dos veces al día	11	↓	0.60 (0.56-0.64)	0.80 (0.57-0.63)	0.58 (0.52-0.64)
	1125 mg cada 12 horas	600/100 mg día dos veces al día	15	↓	0.53 (0.47-0.59)	0.49 (0.43-0.55)	0.42 (0.35-0.51)

Co-administración con otras Drogas

Artemether/ Lumefantrina	80/480 mg (6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48, y 60 horas)	600/100 mg día dos veces al día	14	↔	1.00 (0.93-1.07)	0.96 (0.90-1.03)	0.87 (0.77-0.98)
Carbamazepina	200 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	16	↔	1.04 (0.93-1.16)	0.99 (0.90-1.08)	0.85 (0.73-1.00)
Claritromicina	500 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	17	↔	0.83 (0.72-0.96)	0.87 (0.75-1.01)	1.01 (0.81-1.26)
Ketoconazol	200 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	14	↑	1.21 (1.04-1.40)	1.42 (1.23-1.65)	1.73 (1.39-2.14)
Omeprazol	20 mg una vez al día	400/100 mg dos veces al día	16	↔	1.02 (0.95-1.09)	1.04 (0.96-1.13)	1.08 (0.93-1.25)
Paroxetina	20 mg una vez al día	400/100 mg dos veces al día	16	↔	0.97 (0.92-1.02)	1.02 (0.95-1.10)	1.07 (0.96-1.19)
Ranitidina	150 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	16	↔	0.96 (0.89-1.05)	0.95 (0.90-1.01)	0.94 (0.90-0.99)
Rifabutin	150 mg día por medio	600/100 mg dos veces al día	11	↑	1.42 (1.21-1.67)	1.57 (1.28-1.93)	1.75 (1.28-2.37)
Sertralina	50 mg una vez al día	400/100 mg dos veces al día	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; - = No se dispone de información.

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

§Relación basada sobre una comparación entre estudios

^ AUC es AUC(0-last); N = 10 para C_{min} en el brazo de referencia

|| N = 14 para C_{max}

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nro. N° 11414

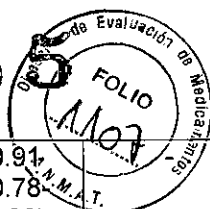
J

Tabla 4: Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos para Drogas Co-administradas ante la Presencia de Darunavir/Ritonavir

Droga Co-administrada	Dosis/Cronograma		N	PK	Proporción Media LS % (CI del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de <u>Droga Co-administrada</u> con/sin Darunavir Sin efecto = 1,00		
	Droga Co-administrada	Darunavir/rtv			C _{max}	AUC	C _{min}
Co-administración con Otros Inhibidores de la Proteasa							
Atazanavir	300 mg una vez al día* /100 mg RTV una vez al día administrado solo	400/100 mg dos veces al día	13	↔	0,89 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	1,52 (0,99-2,34)
	300 mg una vez al día cuando se administra con darunavir/ritonavir						
Indinavir	800 mg dos veces al día/100 mg RTV dos veces al día cuando se administra solo	400/100 mg dos veces al día	9	↑	1,08 (0,95-1,22)	1,23 (1,06-1,42)	2,25 (1,63-3,10)
	800 mg dos veces al día cuando se co-administra con darunavir/ritonavir						
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg dos veces al día‡	1200/100 mg dos veces al día	14	↔	0,98 (0,78-1,22)	1,09 (0,86-1,37)	1,23 (0,90-1,69)
	533/133,3 mg dos veces al día‡	1200 mg dos veces al día	15	↔	1,11 (0,96-1,30)	1,09 (0,96-1,24)	1,13 (0,90-1,42)
Cápsulas de gelatina dura de Saquinavir	1000 mg dos veces al día/100 mg RTV dos veces al día cuando se administra solo	400/100 mg dos veces al día	12	↔	0,94 (0,78-1,13)	0,94 (0,76-1,17)	0,82 (0,52-1,30)
	1000 mg dos veces al día cuando se administra con darunavir/ritonavir						

Co-administración con otros Antirretrovirales							
Didanosina	400 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	17	↔	0,84 (0,59-1,20)	0,91 (0,75-1,10)	
Efavirenz	600 mg una vez al día	300/100 mg dos veces al día	12	↑	1,15 (0,97-1,35)	1,21 (1,08-1,36)	1,17 (1,01-1,36)
Etravirina	100 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	14	↓	0,68 (0,57-0,82)	0,63 (0,54-0,73)	0,51 (0,44-0,61)
Nevirapina	200 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	8	↑	1,18 (1,02-1,37)	1,27 (1,12-1,44)	1,47 (1,20-1,82)
Rilpivirina	150 mg una vez al día	800/100 mg una vez al día	14	↑	1,79 (1,56-2,06)	2,30 (1,98-2,67)	2,78 (2,39-3,24)
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg una vez al día	300/100 mg dos veces al día	12	↑	1,24 (1,08-1,42)	1,22 (1,10-1,35)	1,37 (1,19-1,57)
Maraviroc	150 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	12	↑	2,29 (1,46-3,59)	4,05 (2,94-5,59)	8,00 (6,35-10,1)
Maraviroc	150 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día con 200 mg de etravirina dos veces por día	10	↑	1,77 (1,20-2,60)	3,10 (2,57-3,74)	5,27 (4,51-6,15)
Co-administración con Inhibidores de la proteasa NS3-4A							
Boceprevir	800 mg 3 veces al día	600/100 mg día dos veces al día	12 [^]	↓	0,75 (0,67-0,85)	0,68 (0,65-0,72)	0,65 (0,56-0,76)
Telaprevir	750 mg cada 8 horas	600/100 mg día dos veces al día	11	↓	0,64 (0,61-0,67)	0,65 (0,61-0,69)	0,68 (0,63-0,74)
Co-administración con otras Drogas							
Atorvastatina	40 mg una vez al día cuando se administra solo 10 mg una vez al día cuando se administra con darunavir/ritonavir	300/100 mg dos veces al día	15	↑	0,56 (0,48-0,67)	0,85 (0,76-0,97)	1,81 (1,37-2,40)

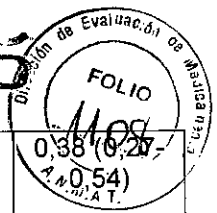
8485



Artemether	80 mg dosis única	600/100 mg día dos veces al día	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	600/100 mg día dos veces al día	15	↓	0.82 (0.61- 1.11)	0.84 (0.69- 1.02)	0.97 (0.90- 1.05)
Dihidroartemisinina	(6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48, y 60 horas)		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 una vez al día	600/100 mg dos veces al día	17	↔	0.92 § (0.79- 1.08)	0.89 § (0.78- 1.02)	0.98 § (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 dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	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 dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	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 dos veces al día	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 dos veces al día	8	↑	1.15 (0.89- 1.48)	1.36 (0.81- 2.27)	--

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. No. N° 1114

8485



Etinil Estradiol (EE)	Ortho-Novum 1/35 (35 µg EE/ 1 mg NE)	600/100 mg dos veces al día	11	↓	0,68 (0,61-0,74)	0,56 (0,50-0,63)	0,38 (0,27-0,54)
Noretindrona (NE)			11	↓	0,90 (0,83-0,97)	0,86 (0,75-0,98)	0,70 (0,51-0,97)
Ketoconazol	200 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	15	↑	2,11 (1,81-2,44)	3,12 (2,65-3,68)	9,68 (6,44-14,55)
R-Metadona	55-150 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	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 dos veces al día	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 una vez al día	400/100 mg dos veces al día	16	↓	0,64 (0,59-0,71)	0,61 (0,56-0,66)	0,63 (0,55-0,73)
Pravastatina	Dosis única de 40 mg	600/100 mg dos veces al día	14	↑	1,63 (0,95-2,82)	1,81 (1,23-2,66)	-
Rifabutina	150 mg día por medio cuando se administra con PREZISTA/rtv	600/100 mg dos veces al día ¶	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 una vez al día 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 una vez al día	400/100 mg dos veces al día	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 dos veces al día	16	↑	0,62 (0,55-0,70)	0,97 (0,86-1,09)	-

S-warfarina	Dosis única de 10 mg	600/100 mg dos veces al día	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.
 ‡ 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.
 ¶ en comparación a rifabutina 300 mg una vez al día
 ^ N = 11 para el brazo de referencia
 || N = 14 para C_{max}
 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 4.

Propiedades farmacodinámicas

En un ensayo cruzado de cuatro vías, abierto, randomizado con control de placebo y activo, 40 sujetos sanos fueron administrados con dosis supraterapéuticas de darunavir/ritonavir 1600/100 mg una vez al día y 800/100 mg dos veces al día durante siete días.

Con las concentraciones máximas medias de darunavir de 6599 ng/mL, observadas en este estudio, el aumento medio en QTcF fue de 2.2 ms con un intervalo de confianza bilateral de 90% (IC) de -2.0 a 6.3 ms. Cuando se evaluó el IC bilateral del 90% sobre los cambios medios coincidentes con el tiempo en QTcF versus el control de placebo, los límites superiores de los grupos darunavir/ritonavir nunca excedieron el límite de 10 ms. En el ámbito de este ensayo, darunavir/ritonavir no parecieron prolongar el intervalo QTc.

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 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.



Andrea Violante Pag. 15 de 57
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º. 4414

3485



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 N(t)RTIs abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los NNRTIs delavirdina, efavirenz, 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 darunavir/ritonavir. El virus resistente a darunavir que se derivó en el cultivo celular a partir del VIH 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/rtv en sujetos con experiencia en el tratamiento:

En el análisis conjunto de los grupos de 600/100 mg de PREZISTA/rtv dos veces al día de los Estudios POWER 1, POWER 2, POWER 3, y los grupos de control de los estudios de etravirina TMC125-C206 y TMC125-C216, las sustituciones de aminoácidos V32I y I54L o M fueron las que se desarrollaron con mayor frecuencia en los pacientes con PREZISTA/rtv, 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/rtv 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 (veces de cambio respecto a la cepa 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/rtv. En el estudio TMC114-C212 (DELPHI) 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/rtv.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. 11477
Pag. 16 de 57

3403



En el análisis de 96 semanas del Estudio Fase 3 TITAN, 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/rtv 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/rtv 600/100 mg dos veces al día y tuvieron genotipos y fenotipos post-basales mostró que 7 sujetos (7/43; 16%) desarrollaron sustituciones en la proteasa con el tratamiento de darunavir/ritonavir produciendo una disminución en la susceptibilidad a darunavir. Las sustituciones en la proteasa 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 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 de cambio) y las sustituciones más comunes que se desarrollaron fueron L10I o F, M46I o L, I47V o A, I54V y L76V. De estas 31 fallas de lopinavir/ritonavir, 14 tenían reducción de la susceptibilidad a lopinavir en la admisión.

En el análisis de 48 semanas del Estudio Fase 3 ODIN, 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/rtv 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 PI comparado con 5 sujetos en tratamiento con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Aislamientos de 2 sujetos que desarrollaron sustituciones asociadas a resistencia PI se asociaron con una disminución en la susceptibilidad a darunavir; aislamiento de 1 sujeto en el brazo 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 brazo 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 NRTI incluido en el régimen de tratamiento.

Estudios clínicos de darunavir/ritonavir en sujetos sin experiencia en el tratamiento: En el análisis de 192 semanas del Estudio Fase 3 ARTEMIS 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/rtv 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Núm. NC 11412
Pag. 17 de 57

8485



genotípicos post-basales (n= 43) en el grupo de PREZISTA/rtv. 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/rtv 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 $EC_{50} < 3$ para tipranavir, lo que indica una resistencia cruzada limitada entre darunavir y tipranavir. En los estudios POWER 1, POWER 2 y POWER 3, el 34% (64/187) de los sujetos con darunavir/rtv, cuyos aislamientos basales tienen susceptibilidad reducida a tipranavir (veces de cambio de tipranavir > 3) alcanzaron niveles séricos de ARN del VIH de < 50 copias/mL en la semana 96.

De los virus aislados a partir de sujetos que experimentaron falla virológica con darunavir/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 del 2% fue susceptible a los otros inhibidores de la proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir o nelfinavir).

En el estudio TITAN, 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 reversa, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa 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/rtv 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica Pag. 18 de 57
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

los estudios Fase 2b (Estudios POWER 1, POWER 2 y POWER 3) (n=439). Los hallazgos fueron confirmados con datos genotípicos y fenotípicos adicionales de los grupos de control de los Estudios DUET 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 5).

Tabla 5: Respuesta a PREZISTA/rtv 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 POWER 1, POWER 2 y POWER 3

# de sustituciones primarias para IP definidas por IAS	Estudios POWER 1, POWER 2, POWER 3 <50 copias/mL en la Semana 96 N=439		
	General	Enfuvirtida de Novo	Re-utilizado/sin Enfuvirtida
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)

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.

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/rtv. En los sujetos que no toman enfuvirtida de novo, la proporción de sujetos que lograron carga viral < 50 copias de ARN de VIH plasmáticas/mL en la semana 96 fue de 59%, 29% y 12% cuando el genotipo basal tenía 0-1, 2 y ≥ 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 6 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 POWER 1 y POWER 2 y POWER 3, y no representan puntos de corte clínicos definitivos para PREZISTA/rtv. 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Tabla 6: Respuesta (< 50 copias de ARN de VIH plasmáticas/mL en la semana 96) a PREZISTA/riv 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 POWER 1, POWER 2 y POWER 3

Fenotipo basal de darunavir	Proporción de sujetos con <50 copias/mL en la Semana 96		
	N=417		
	Todos	ENF De Novo	Re-utilizado/ sin ENF
General	42% (175/417)	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%)

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 neoplasias tiroideas. Con las dosis analizadas más altas, las 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 y el darunavir no ha mostrado potencial teratogénico en ratones (en presencia o ausencia al ritonavir), ratas y conejos.

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. P. N. N° 11414

Toxicología y/o Farmacología en Animales:

En las ratas jóvenes a las que se administró una dosis de darunavir (de 20 mg/kg a 160 mg/kg hasta los días 5 a 11 de vida), o dosis múltiples de darunavir (de 40 mg/kg a 1000 mg/kg a los 12 días de vida) se observó mortalidad. Las mortalidades fueron asociadas con convulsiones en algunos animales. Dentro de este grupo de edad, la exposición en el plasma, el hígado y el cerebro dependía de la dosis y la edad, y era considerablemente más alta que la observada en las ratas adultas. Estos hallazgos se atribuyeron a la ontogenia de las enzimas hepáticas CYP 450 implicadas en el metabolismo de darunavir y a la inmadurez de la barrera hematoencefálica. No se observó ninguna mortalidad asociada al tratamiento en las ratas jóvenes que recibieron una dosis de 1000 mg/kg de darunavir (dosis única) el día 26 de edad o de 500 mg/kg (dosis repetida) desde el día 23 hasta el día 50 de edad. Las exposiciones y el perfil de toxicidad en los animales de más edad (día 23 o día 26) fueron comparables a los observados en las ratas adultas. En seres humanos, la actividad de las enzimas metabolizadoras de drogas alcanza los valores adultos a los 3 años de edad. Debido a las incertezas en cuanto a la tasa de desarrollo de la barrera hematoencefálica y enzimas hepáticas, PREZISTA/rtv no debe ser utilizado en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad.

ESTUDIOS CLÍNICOS:

La prueba de la eficacia de PREZISTA/rtv 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 (ARTEMIS) 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 (TITAN). Además se incluyen datos de 96 semanas procedentes de 2 ensayos Fase 2b, controlados, randomizados, POWER 1 y POWER 2, en sujetos adultos infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento antirretroviral.

Sujetos adultos sin experiencia en el tratamiento antirretroviral:

Estudio ARTEMIS

El estudio ARTEMIS 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/rtv 800/100 mg al día con lopinavir/rtv 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



8485



análisis incluyeron 689 sujetos en el estudio ARTEMIS 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/rtv y el grupo de lopinavir/rtv. Los 343 pacientes que recibieron PREZISTA/rtv 800/100 mg al día tuvieron una edad promedio de 34 años (rango 18-70), el 70% eran hombres; 40% blancos; 23% negros; 23% hispanos y 13% asiáticos. La media de concentración basal en plasma de RNA VIH-1 fue de 4,86 log₁₀ copias/ml y la media basal del recuento de células CD4+ fue de 228 x 10⁶ células/l (rango 4 – 750 x 10⁶ células/l).

Los resultados de la Semana 192 para los sujetos tratados con PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día del Estudio ARTEMIS se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados del tratamiento randomizado a lo largo de la Semana 192 del Estudio ARTEMIS		
	Estudio Randomizado ARTEMIS	
	PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día + TDF/FTC N=346
Respondedores virológicos <50 copias/mL de ARN de VIH-1	70%*	61%
Fallas virológicas†	12%	15%
Sin datos virológicos a la semana 192‡		
<u>Razones</u>		
Muerte o discontinuación debido a eventos adversos§	5%	13%
Discontinuación debido a otras razones¶	13%	12%
Datos faltantes durante la ventana‡ pero durante estudio	<1%	0%
N = número total de sujetos con datos *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 ≥ 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 ARTEMIS a las 192 semanas de tratamiento, el incremento medio desde basal del recuento de células CD4+ fue de 258 células/mm³ en la rama de PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día y 263 células/mm³ en la rama de Lopinavir/rtv 800/200 mg por día. De los sujetos PREZISTA/rtv con una respuesta virológica

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Neg. N° 11464

8485



confirmada de <50 copias/ml en la semana 48, 81% permanecieron indetectable en la semana 192 versus el 68% con Lopinavir/rtv. El análisis de las 192 semanas, la superioridad estadística del grupo PREZISTA/rtv sobre el grupo lopinavir/rtv fue demostrada para ambas poblaciones ITT y OP.

Sujetos con Experiencia en el Tratamiento:

Eficacia de PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día en pacientes adultos que recibieron tratamiento

Estudio ODIN

ODIN es un ensayo randomizado y abierto que compara PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día con PREZISTA/rtv 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 demostró RAMs para darunavir (es decir no presentaba, 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 ≥2 NRTIs seleccionados por el investigador.

Los sujetos infectados con HIV-1 elegibles para este estudio estuvieron en un regimen terapéutico antiretroviral altamente activa (HAART) por al menos 12 semanas. La respuesta virológica fue definida como una carga viral de RNA de HIV-1 plasmática menor a 50 copias/mL. Los análisis incluyeron 590 sujetos que habían completado 48 semanas de tratamiento o discontinuaron antes.

Las características demográficas y de admisión fueron equilibradas en el grupo que recibió PREZISTA/rtv una vez al día y el grupo que recibió PREZISTA/rtv dos veces al día. En total, los 590 pacientes tuvieron una mediana de edad de 40 años (rango 18-77), 64% fueron hombres; 36, blancos; 26%, negros; 18%, hispanos y 15%, asiáticos. El RNA de VIH-1 plasmático promedio medio en la admisión fue de 4,16 log₁₀ copias/ml y la mediana del recuento de células CD4+ de la admisión fue de 228 x 10⁶ células/l (rango 24 – 1306 x 10⁶ células/l).

Los resultados de la Semana 48 para los sujetos tratados con PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día del Estudio ODIN se muestran en la Tabla 8:

Tabla 8: Respuesta virológica del tratamiento randomizado en la Semana 48 del Estudio ODIN		
	Estudio Randomizado ODIN	
	PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día + OBR N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + OBR N=296

Andrea Viplante
Co-Directora Técnica Apoderada
Pag. 23 de 57
Mes. Nac. N° 11417

Respondedores virológicos <50 copias/mL de ARN de VIH-1	69%	69%
Fallas virológicas*	26%	23%
Sin datos virológicos a la semana 48†		
<u>Razones</u>		
Muerte o discontinuación debido a eventos adversos o muerte‡	3%	4%
Discontinuación debido a otras razones§	2%	3%
Datos faltantes durante la ventana† pero durante estudio	0%	<1%
<p>N = número total de sujetos con datos *Incluye pacientes que discontinuaron antes de la semana 48 debido a falta o pérdida de eficacia y pacientes con ≥ 50 copias en la ventana de la semana 48 y pacientes que tuvieron un cambio en su régimen de base que no era permitido por el protocolo (siempre y cuando el cambio ocurrió antes de los primeros inicios de un EA que lleva a discontinuación permanente de la medicación de estudio) y pacientes que discontinuaron por razones distintas que EAs/muerte y falta o pérdida de eficacia (siempre y cuando su última carga viral disponible fue indetectable (HIV RNA < 50 copias/ml)). † Ventana semanas 42-54 ‡ 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</p>		

El incremento medio desde basal del recuento de células CD4+ fue comparable para ambas ramas de tratamiento (108 células/mm³ y 112 células/mm³ en la rama PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día y en la rama PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, respectivamente).

Eficacia de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día en pacientes adultos que recibieron tratamiento

Estudio TITAN

El estudio TITAN es un ensayo Fase 3, randomizado controlado, abierto, que compara PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día con lopinavir/rtv 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 (OBR) que consistió en al menos dos antirretrovirales (NRTIs con o sin NNRTIs).

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 TITAN que habían completado las 96 semanas de tratamiento o que discontinuaron prematuramente.

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Aprobada
 M.S. No. N. 11414

Se equilibraron las características basales y demográficas entre el grupo con PREZISTA/rtv y el grupo de lopinavir/ritonavir. Los 298 pacientes en la rama PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día tuvieron una edad media de 40 años (rango 18-68), 77% fueron varones, 54% blancos, 18% negros, 15% hispanicos, y 9% asiáticos. La carga viral plasmática basal de HIV-1 fue 4.33 log₁₀ copias/mL y el recuento basal mediano de CD4 fue de 235x 10⁶ células/L (rango 3-831x 10⁶ células por litro).

En la Tabla 9 se muestran los resultados de la Semana 96 para los sujetos con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día y Lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces por día, en el Estudio TITAN.

Tabla 9: Resultados del Tratamiento Randomizado a la Semana 96 del Estudio TITAN		
	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + OBR N=297
Respondedores Viroológicos ARN del VIH-1 < 50 copias/mL	58%	52%
Fallas virológicas*	26%	33%
Sin datos virológicos a la semana 96† <u>Razones</u>		
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 * 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 OBR 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 TITAN a las 96 semanas de tratamiento, el incremento medio desde basal del recuento de células CD4+ fue de 81 células/mm³ en la rama PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y 93 células/mm³ en la rama Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día.

Estudios POWER 1 y POWER 2

Los Estudios POWER 1 y POWER 2 son ensayos, Fase 2b, randomizados, controlados, 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/rtv 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), NNRTI(s), y NRTI(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/rtv más un régimen optimizado de base (OBR) contra un grupo de control que recibió un régimen de IP(s) seleccionado por el investigador más un OBR. Previo a la randomización, el investigador seleccionó IP(s) y OBR sobre la base del análisis de la resistencia genotípica y la historia de tratamiento antirretroviral. El OBR consistió en al menos 2 NRTIs 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 la admisión.

En el análisis agrupado para POWER 1y POWER 2, se equilibraron las características basales y demográficas entre el grupo con PREZISTA/rtv y el brazo comparador con IP (ver Tabla 10). En la Tabla 10 se comparan las características demográficas y basales entre los sujetos en el grupo con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día y los sujetos en el brazo comparador con IP en el análisis agrupado de los Estudios POWER 1y POWER 2.

Tabla 10: Características demográficas y basales de los Sujetos en los Estudios POWER 1 y POWER 2 (análisis Agrupados)

	Estudios randomizados POWER 1 y POWER 2	
	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + OBR N=131	PI(s) Comparador + OBR N=124
Características demográficas		
Edad promedio (años) (rango, años)	43 (27-73)	44 (25-65)
Sexo		

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Neg. N° 11414
 pag. 26 de 57

8485



Masculino	89%	88%
Femenino	11%	12%
Raza		
Blanca	81%	73%
Negra	10%	15%
Hispanica	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 IP, Mutaciones NNRTI, Mutaciones NRTI, Asociadas a la Resistencia*	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†: NRTIs NNRTIs PIs (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 Darunavir	63%	61%
Porcentaje de sujetos con uso previo de enfuvirtida	20%	17%
*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™) ‡ IP s Comercialmente disponibles al momento del reclutamiento del estudio		

En la Tabla 11 se muestran los resultados de la Semana 96 para los sujetos con la dosis recomendada de **PREZISTA**/rtv 600/100 mg dos veces al día, a partir del análisis agrupado de los estudios POWER 1 y POWER 2.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pag. 27 de 57

Tabla 11. Resultados del tratamiento randomizado a lo largo de la Semana 96 de los Estudios POWER 1 y POWER 2 (Análisis agrupados)

	Estudios Randomizados POWER 1 y POWER 2	
	PREZISTA/rtv 600 mg dos veces al día + OBR N=131	IP comparador + OBR 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%

* 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 POWER 1 y POWER 2 durante las 48 semanas de tratamiento, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 < 400 copias/mL en el grupo que recibió PREZISTA/rtv 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/rtv 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/rtv 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/rtv fueron evaluados en 3 estudios multicéntricos, randomizados, de diseño abierto.

Estudio TMC114-C212 (DELPHI)

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/rtv más una terapia de base que consistió al menos de dos drogas antirretrovirales no inhibitoras de proteasa. Ochenta pacientes fueron randomizados y recibieron al menos una dosis de PREZISTA/rtv. 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 pediátricos tratados con solución oral de ritonavir, 23

Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Max. No. N° 10441

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% hispánicos 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 ≥ 100.000 copias/mL. La mayoría de los pacientes pediátricos (79%) tuvieron un uso previo de al menos un NNRTI 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.

Estudio TMC114-C228 (ARIEL)

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. Los 21 pacientes recibieron al menos una dosis de PREZISTA/rtv.

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 ≥ 100.000 copias/mL. Todos los pacientes tuvieron un uso previo de al menos 2 NNRTIs, 62% habían usado al menos 1 NNRTI y el 76% de los pacientes habían usado previamente al menos un IP.

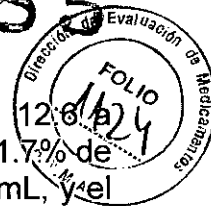
Veinte pacientes (95%) completaron el período de la semana 48. Un paciente discontinuó el tratamiento prematuramente debido a vómitos evaluado como relacionado a ritonavir.

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.

Estudio TMC114-C230 (DIONE)

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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
MSP. Nac. N° 11414
Pag. 29 de 57



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 \geq 100.000 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 MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes Adultos:

PREZISTA debe ser co-administrado con ritonavir para ejercer su efecto terapéutico. Al no co-administrar 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: La dosis oral recomendada de los comprimidos de PREZISTA es de 800 mg (un comprimido de 800 mg o dos comprimidos de 400 mg) ingerida una vez al día con 100 mg de ritonavir y con alimento. El tipo de alimento no afecta la exposición al darunavir.

Pacientes adultos con experiencia en el tratamiento:

Pacientes que han recibido tratamiento antirretroviral	
Sin mutaciones de resistencias asociadas a darunavir*	Con al menos una mutación de resistencia asociada a darunavir*
800 mg de Prezista (un comprimido de 800 mg o dos comprimidos de 400 mg) una vez al día tomados con 100 mg de ritonavir una vez al día y con alimentos	600 mg de Prezista dos veces al día tomados con 100 mg de ritonavir dos veces al día y con alimentos

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

Para pacientes VIH que han recibido tratamiento antirretroviral se recomienda la prueba genotípica. Sin embargo, cuando no es posible hacer la prueba genotípica, se recomienda la dosificación de PREZISTA/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día.

Pacientes pediátricos:

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nae. N° 11414

3485



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

Recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos (de 12 a 17 años de edad y pesando al menos 40 kg) sin tratamiento previo:

800 mg de PREZISTA con 100 mg de ritonavir una vez al día con comida.

Recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos (de 12 a 17 años de edad y pesando al menos 40 kg) con experiencia en el tratamiento antirretroviral y sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir:*

800 mg de PREZISTA con 100 mg de ritonavir una vez al día con comida.

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

Pacientes con Trastorno hepático: No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con trastorno hepático leve o moderado. No existen datos con respecto al uso de PREZISTA/rtv cuando se co-administra a los pacientes con trastorno hepático severo; por lo tanto, no se recomienda usar PREZISTA/rtv en pacientes con trastorno hepático severo (ver *Farmacología Clínica y Uso en Poblaciones Específicas*)

CONTRAINDICACIONES

La co-administración de PREZISTA/rtv está contraindicada con drogas que son altamente dependientes del CYP3A para el *clearance* y para los que un aumento en las concentraciones plasmáticas se asocia con eventos serios y/o con riesgo de vida (índice terapéutico estrecho). Estas drogas se detallan en la Tabla 12 (ver también PRECAUCIONES, *Interacciones Medicamentosas*, Tabla 13).

Tabla 12: Drogas que están Contraindicadas con PREZISTA /rtv		
Clase de Droga:	Drogas dentro de la Clase que están contraindicadas con PREZISTA/rtv	Comentario Clínico
Antagonista del adrenoreceptor alpha-1	Alfuzosin	Potencial de reacciones serias y/o que amenazan la vida, tales como hipotensión
Derivados ergot	Dihidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina	Potenciales reacciones serias o que amenazan la vida, tales como toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmos periféricos e isquemia de las extremidades y otros tejidos.



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11.114

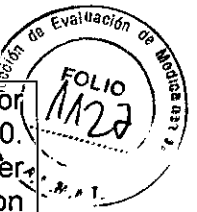
8485



Agente para la Motilidad Gastrointestinal	Cisaprida	Potencial de reacciones serias o que amenazan la vida, tales como arritmias cardíacas.
Neurolépticos	Pimozida	Potencial de reacciones serias o que amenazan la vida, tales como arritmias cardíacas.
Sedantes/Hipnóticos	Midazolam administrado por vía oral, Triazolam	El triazolam y midazolam administrado por vía oral son extensamente metabolizados por CYP3A. La co-administración de triazolam o midazolam administrado por vía oral con PREZISTA/rtv puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Potencial de reacciones serias o que amenazan la vida, tales como aumento de la sedación o depresión respiratoria.
Productos herbáceos:	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pacientes tratados con PREZISTA/rtv no deben usar productos que contengan la hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Inhibidores de la reductasa HMG-CoA	Lovastatina, Simvastatina	Potencial de reacciones serias tales como riesgo de miopatía incluso rabdomiólisis. Para la dosificación recomendada de atorvastatina y pravastatina, ver la Tabla 13: Interacciones Medicamentosas Establecidas y otras Potencialmente Significativas: Se Pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis y el Régimen sobre la Base de los Estudios sobre Interacciones Medicamentosas o Interacción Predecible.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 14414

485



Antimicobacteriano:	Rifampicina	Rifampicina es un potente inductor del metabolismo del CYP450. PREZISTA/rtv no debe ser utilizado en combinación con rifampicina, ya que puede producir significativas disminuciones en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA.
Inhibidores de PDE-5	Sildenafil para el tratamiento de hipertensión pulmonar	No se ha establecido la dosis segura y efectiva para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar con Prezista/ritonavir. Hay un aumento potencial de eventos adversos asociados con sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope).

Debido a la necesidad de co-administrar PREZISTA® con 100 mg de ritonavir, por favor referirse a la información de prescripción de ritonavir para la descripción de las contraindicaciones de ritonavir.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales:

PREZISTA se debe co-administrar 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.

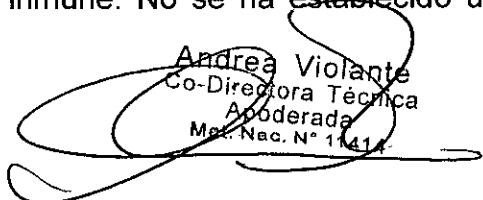
Por favor, referirse a la información para la prescripción de ritonavir para información adicional sobre las medidas precautorias.

Hepatotoxicidad:

Se ha informado hepatitis inducida por drogas (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con PREZISTA/rtv. Durante el programa de desarrollo clínico (N=3.063), se ha informado hepatitis en 0,5% de los pacientes que recibían terapia combinada con PREZISTA/rtv. 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 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/rtv.




 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 1141



Se deben conducir análisis de laboratorio adecuados previos a la iniciación de la terapia con PREZISTA/rtv y se deberán controlar a los pacientes durante el tratamiento. Se debe considerar un control del aumento 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/rtv.

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/rtv, se debe considerar la interrupción o la discontinuación de la terapia.

Reacciones severas en la piel:

En los ensayos clínicos (n= 3.063), 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 y pustulosis exantemática generalizada aguda. El tratamiento con PREZISTA/rtv 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 rash (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/rtv fue del 0,5%.

El rash ocurrió más comúnmente en el tratamiento de sujetos con experiencia al tratamiento que recibían PREZISTA/rtv + raltegravir comparado con sujetos que recibían PREZISTA/rtv sin raltegravir o raltegravir sin PREZISTA/rtv. Sin embargo, el rash considerado relacionado a la droga ocurrió en proporciones similares en los tres grupos. Estos rashes 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 (darunavir) se debe utilizar con precaución en pacientes con alergia conocida a la sulfonamida. En estudios clínicos con PREZISTA/rtv, la incidencia y severidad del rash fueron similares en sujetos con o sin una historia de alergia a la sulfonamida

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mex. Nec. N° 11414

848



Interacciones Medicamentosas:

Ver Tabla 12 para un listado de drogas que están contraindicadas para usar con PREZISTA/rtv debido a eventos adversos que potencialmente amenacen la vida, interacciones significativas droga-droga, o pérdida del efecto terapéutico de PREZISTA [ver Contraindicaciones]. Por favor referirse a la Tabla 13 para interacciones droga-droga establecidas y otras potencialmente significativas [ver *Interacciones Medicamentosas*],

Diabetes Mellitus / Hiperglucemia:

Se ha informado nuevo diagnóstico de diabetes mellitus o hiperglucemia o exacerbación de diabetes mellitus pre-existente durante la vigilancia post-comercialización en pacientes infectados por VIH que recibían terapia de inhibición 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 facial y periférica, engrosamiento de las mamas y "aspecto cushingoide". Las consecuencias a largo plazo y el mecanismo de estos eventos se desconocen hasta el momento. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune:

Se ha reportado síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes tratados con tratamiento antirretroviral combinado (TARC), incluyendo PREZISTA Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), los pacientes cuyo sistema inmune responden, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticos o residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, Citomegalovirus, neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* [PCP], o tuberculosis), la cual puede requerir evaluación y tratamiento adicional.

Desórdenes autoinmunes (tales como el padecimiento de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) 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 antirretroviral.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. N.º 1411

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 un 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.

Resistencia/Resistencia Cruzada:

Debido a que el potencial para la resistencia cruzada del VIH entre los inhibidores de la proteasa no ha sido explorado en profundidad en pacientes tratados con PREZISTA/rtv, se desconoce el efecto que pueda tener la terapia con PREZISTA sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente [Ver Microbiología].

Pacientes Pediátricos.

No administrar PREZISTA/rtv en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad en vista de la toxicidad y la mortalidad observadas en ratas jóvenes con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los días 23 a 26 de edad [Ver Uso en Poblaciones Específicas, Farmacología Clínica y Toxicología Preclínica].

Información acerca de la terapia con PREZISTA

Se debe informar a los pacientes que PREZISTA no cura la infección por VIH y que pueden continuar con el desarrollo de infecciones oportunistas y otras complicaciones asociadas con la enfermedad VIH. Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico mientras usan PREZISTA. Se debe informar a los pacientes de evitar acciones que puedan transmitir la infección del VIH-1 a otras personas.

Instrucciones para su uso

Se debe advertir a los pacientes que tomen PREZISTA y ritonavir (RITONAVIR®) con la comida todos los días, según prescripción. Se debe instruir a los pacientes para que traguen los comprimidos enteros con un líquido tal como agua o leche. PREZISTA siempre debe utilizarse con 100 mg de ritonavir (RITONAVIR®) en combinación con otras drogas antirretrovirales. Los pacientes no deben alterar la dosis de PREZISTA o ritonavir (RITONAVIR®), discontinuar ritonavir (RITONAVIR®), o discontinuar la terapia con PREZISTA sin consultar a su médico.

Pacientes que toman PREZISTA una vez al día:

Si un paciente omite una dosis de PREZISTA o ritonavir (RITONAVIR®) por más de 12 horas, se debe advertir al paciente que espere y que tome la próxima dosis de PREZISTA y ritonavir (RITONAVIR®) en el momento programado regularmente. Si el paciente omite una dosis de PREZISTA o ritonavir (RITONAVIR®) por menos de 12 horas, se debe indicar a los pacientes que tomen PREZISTA y ritonavir (RITONAVIR®) inmediatamente, y que luego tomen la próxima dosis de PREZISTA y ritonavir



Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º. N° 1414

(RITONAVIR®) en el momento programado regularmente. Si se saltea una dosis de PREZISTA o ritonavir (RITONAVIR®), el paciente no debe duplicar la próxima dosis. Informar al paciente que no debe tomar ni más ni menos que la dosis prescrita de PREZISTA o ritonavir (RITONAVIR®).

Pacientes que toman PREZISTA dos veces al día:

Si un paciente omite una dosis de PREZISTA o ritonavir (RITONAVIR®) por más de 6 horas, se debe advertir al paciente que espere y que tome la próxima dosis de PREZISTA y ritonavir (RITONAVIR®) en el momento programado regularmente. Si el paciente omite una dosis de PREZISTA o ritonavir (RITONAVIR®) por menos de 6 horas, se debe indicar a los pacientes que tomen PREZISTA y ritonavir (RITONAVIR®) inmediatamente, y que luego tomen la próxima dosis de PREZISTA y ritonavir (RITONAVIR®) en el momento programado regularmente. Si se saltea una dosis de PREZISTA o ritonavir (RITONAVIR®), el paciente no debe duplicar la próxima dosis. Informar al paciente que no debe tomar ni más ni menos que la dosis prescrita de PREZISTA o ritonavir (RITONAVIR®).

Hepatotoxicidad:

Se debe informar a los pacientes que ha sido reportada hepatitis inducida por drogas (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con PREZISTA co-administrada con 100 mg de ritonavir. Se debe monitorear la función hepática antes y durante la terapia, especialmente en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que tuvieron elevaciones de las transaminasas previas al tratamiento. Se han informado casos de lesiones hepáticas posteriores a la comercialización, incluyendo algunos casos fatales. Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas de problemas hepáticos. Estos pueden incluir ictericia en piel u ojos, orina oscura (de color té), material fecal de color pálido, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, o dolor, sensibilidad en el cuadrante derecho superior del abdomen.

Reacciones severas en la piel:

Los pacientes deben ser informados de que han sido reportados con PREZISTA co-administrado con 100 mg de ritonavir, reacciones en la piel desde leves a moderadas, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidermal tóxica. Los pacientes deben ser advertidos de discontinuar PREZISTA/rtv 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.

Interacciones medicamentosas

PREZISTA/rtv puede interactuar con muchas drogas; por lo tanto se debe advertir a los pacientes que reporten a su profesional de la salud el uso de cualquier otra medicación prescrita o no prescrita o productos herbáceos, incluso la Hierba de San Juan.

Se debe instruir a las pacientes que reciben anticonceptivos a base de estrógenos que usen medidas anticonceptivas alternativas durante la terapia con PREZISTA/rtv ya que los niveles hormonales pueden disminuir.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nac. N° 11414

Redistribución de grasa:

Se debe informar a los pacientes que puede ocurrir la redistribución o acumulación de grasa corporal, en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluso PREZISTA/rtv, y que la causa y los efectos a largo plazo de estas condiciones no se conocen al momento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

(Ver también CONTRAINDICACIONES y *Farmacología Clínica*)

Potencial de PREZISTA/rtv para afectar otras drogas

PREZISTA co-administrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La co-administración de PREZISTA y ritonavir con drogas que son principalmente metabolizados por CYP3A y CYP2D6 puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichas drogas, lo que podrían aumentar su efecto terapéutico y los eventos adversos (Ver Tablas 13).

Potencial de otras drogas para afectar Darunavir.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el *clearance* de darunavir y ritonavir, lo que ocasiona la disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. La co-administración de darunavir y ritonavir y otras drogas que inhiban CYP3A puede disminuir el *clearance* de darunavir y ritonavir y puede producir el aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir (ver Tabla 13).

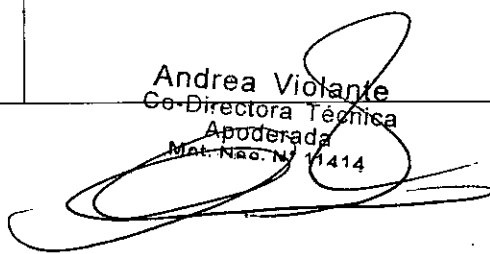
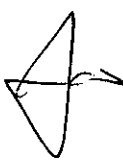
Interacciones Medicamentosas Establecidas y otras Potencialmente Significativas.

La Tabla 13 proporciona recomendaciones de dosificación como resultado de interacciones medicamentosas con PREZISTA/rtv. 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

Tabla 13: Interacciones Medicamentosas Establecidas y otras Potencialmente Significativas: Se Pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis y el Régimen en Base a los Estudios sobre Interacciones Medicamentosas o Interacción Predecible (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA para la Magnitud de la Interacción, Tablas 3 y 4)

Clase de Droga Concomitante:	Efecto sobre la Concentración de Darunavir o la Droga Concomitante	Comentario Clínico
Nombre de la Droga		

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Agentes Antivirales-VIH: Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa		
Didanosina	↔ darunavir ↔ didanosina	La didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas después que PREZISTA®/rtv (que se administran con los alimentos)
Agentes Antivirales-VIH: Inhibidores de la proteasa del VIH-(IPs)		
Indinavir (El régimen de referencia para indinavir fue indinavir/ritonavir 800/ 100 del mg dos veces al día.)	↑ darunavir ↑ indinavir	La dosis apropiada de indinavir en la combinación con PREZISTA®/ rtv no se ha establecido.
Lopinavir/ ritonavir	↓ darunavir ↔ lopinavir.	Las dosis apropiadas de la combinación no se han establecido. Por lo tanto, no es recomendable co-administrar lopinavir / ritonavir y PREZISTA®, con o sin bajas dosis adicionales de ritonavir.
Saquinavir	↓ darunavir ↔ saquinavir	Las dosis apropiadas de la combinación no se han establecido. Por lo tanto, no es recomendable co-administrar saquinavir y PREZISTA®, con o sin bajas dosis de ritonavir.
Agentes Antivirales-VIH: Antagonistas co-receptor CCR5		
Maraviroc	↑ maraviroc	Las concentraciones de maraviroc se incrementan cuando se co-administra con Prezista/ritonavir. Cuando se utiliza en combinación con PREZISTA® /rtv, la dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces por día
Otros agentes		
Antiarrítmicos: bepridil, lidocaína (sistémica), quinidina, Amiodarona flecainida, propafenona, digoxina	↑ Antiarrítmicos ↑ digoxina	Las concentraciones de estas drogas se pueden aumentar cuando se co-administran con PREZISTA®/ rtv. Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible, para los antiarrítmicos cuando se co-administran con PREZISTA®/ rtv. Se recomienda prescribir inicialmente la dosis mínima de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben controlarse y utilizarse para el ajuste de la

		dosis de digoxina hasta obtener el efecto clínico deseado.
Anticoagulante: warfarina	↓ warfarina ↔ darunavir	Las concentraciones de Warfarina se pueden afectar cuando se co-administra con PREZISTA®/ rtv. Se recomienda que la proporción normalizada internacional (INR) se monitoree cuando la warfarina se combina con PREZISTA®/ rtv.
Anticonvulsivante: Carbamazepina	↔ darunavir ↑ carbamazepina	La dosis ya sea de darunavir/ritonavir o carbamazepina no necesita ajustarse cuando se inicia la co-administración con darunavir/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.
Anticonvulsivante: Fenobarbital Fenitoína	↔ darunavir ↓ fenitoína ↓ fenobarbital	La coadministración de PREZISTA®/rtv puede ocasionar una disminución en las concentraciones en el estado estacionario de fenobarbital y la fenitoína. Los niveles de fenitoína y fenobarbital deben ser monitoreados cuando se co-administran con PREZISTA®/rtv.
Antidepresivo: Trazodona desipramina	↑ Trazodona ↑ desipramina	El uso concomitante del trazodona o desipramina y de PREZISTA®/rtv pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del trazodona o desipramina, que puede conducir a eventos adversos tales como náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Si trazodona o desipramina se utilizan con PREZISTA®/rtv, la combinación se debe utilizar con precaución y se debe considerar bajar la dosis del trazodona o desipramina.
Antiimicrobiano: claritromicina	↔ darunavir ↑ claritromicina	No se requiere ajuste de dosis de darunavir o claritromicina para los pacientes con función renal normal. Para los pacientes con trastornos renales, los siguientes ajustes la dosis se deben considerar: <ul style="list-style-type: none"> • Para los sujetos con CLcr de 30-60 mL/min., la dosis de claritromicina se debe reducir al 50%. * Para los sujetos con CLcr <30 mL/min., la dosis de claritromicina se debe reducir al 75%.

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

<p>Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol</p>	<p>↑ Ketoconazol ↑ darunavir ↑ Itraconazol (no estudiado) ↓ voriconazol (no estudiado)</p>	<p>Ketoconazol e itraconazol son potentes inhibidores así como también sustratos de CYP3A. El uso concomitante y sistémico de ketoconazol, itraconazol y darunavir/ritonavir puede aumentar la concentración plasmática del darunavir.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas del ketoconazol o del itraconazol puede aumentar en presencia de darunavir/ritonavir. Cuando se requiere la co-administración, la dosis diaria del ketoconazol o itraconazol no debe exceder los 200 mg.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de voriconazol pueden disminuir en presencia de darunavir/ritonavir</p> <p>No se debe administrar el voriconazol a los pacientes que reciben darunavir/ritonavir a menos que una evaluación de la proporción beneficio/ riesgo justifique las aplicaciones del voriconazol.</p>
<p>Antigotoso: Colchicina</p>	<p>↑ Colchicina</p>	<p>Tratamiento de gota – co-administración de colchicina en pacientes que reciben darunavir/ritonavir:</p> <p>0,6 mg x 1 dosis, seguida por 0,3 mg 1 hora más tarde.</p> <p>El curso del tratamiento debe repetirse no antes de 3 días.</p> <p>Profilaxis de ataques de gota - co-administración de colchicina en pacientes que reciben darunavir/ritonavir:</p> <p>Si el régimen original era 0.6 mg 2 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 cada dos días</p> <p>Tratamiento de fiebre mediterránea familiar – co-administración de colchicina en pacientes que reciben darunavir / ritonavir:</p> <p>Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede darse como 0,3 mg dos veces al día.</p> <p>Pacientes con daño renal o hepático no debe administrarse colchicina con darunavir/ritonavir.</p>

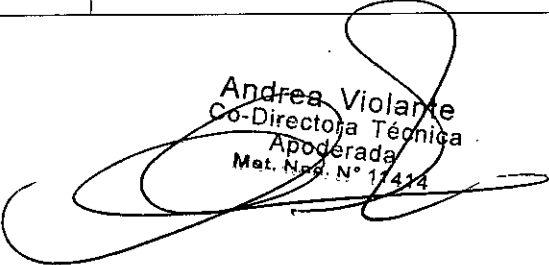
Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Antimalaricos: artemether lumefantrina	↓ artemether ↓ dihidroartemisinina ↑ lumefantrina ↔ darunavir	La combinación de PREZISTA 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: Rifabutina El régimen de referencia para rifabutina fue de 300 mg una vez al día	↑ Rifabutina ↑ darunavir ↑ 25-O-desacetilrifabutina	Se recomienda la reducción de dosis de rifabutina de al menos del 75% de la dosis habitual (300 mg una vez al día) (es decir, una dosis máxima de 150 mg día por medio). Se justifica el aumento del control de eventos adversos en pacientes que reciben esta combinación y puede ser necesaria más reducción de la dosis de rifabutina.
Antivirales de acción directa para Virus de Hepatitis C (HCV): Inhibidores de la proteasa NS3-4A: Telaprevir Boceprevir	↓ telaprevir ↓ darunavir ↓ boceprevir	La administración concomitante de PREZISTA/rtv y boceprevir o telaprevir, resultó en una la exposición reducida en estado estacionario a darunavir y a boceprevir o telaprevir. No se recomienda co-administrar PREZISTA/rtv con boceprevir o telaprevir.
Beta bloqueantes: Metoprolol Timolol	↑ betabloqueantes	Se justifica la precaución y se recomienda el control clínico de los pacientes. Puede ser necesaria una disminución de la dosis para estas drogas cuando se co-administran con PREZISTA/rtv.
Benzodiacepinas: Midazolam administrado por vía parenteral	↑ midazolam	El uso concomitante de midazolam con PREZISTA/rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. La co-administración se puede llevar a cabo en un ámbito que asegure un estricto monitoreo clínico y un manejo médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar la reducción de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam. La co-administración de midazolam oral con PREZISTA/rtv está CONTRAINDICADA.

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

Bloqueantes del canal del calcio: felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ Bloqueantes del canal del calcio	Las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes del canal del calcio (por ej. felodipina, nifedipina, nicardipina) pueden aumentar cuando se co-administra con PREZISTA®/ rtv. Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes.
Corticosteroide: Sistémico: dexametasona	↓ darunavir	La Dexametasona Sistémica induce el CYP3A y la disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede producir la pérdida del efecto terapéutico a PREZISTA®.
Corticosteroide: Por inhalación/nasal: fluticasona	↑ fluticasona	El uso concomitante de fluticasona inhalado y PREZISTA/ rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fluticasona. Se deben considerar alternativas, particularmente para el uso a largo plazo.
Antagonistas de los receptores de la Endotelina: bosentan	↑ bosentan	<p><u>Co-administración de bosentan en pacientes que reciben PREZISTA/ rtv:</u></p> <p>En pacientes que están recibiendo PREZISTA/ rtv por al menos 10 días, comenzar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio basado en la tolerabilidad individual.</p> <p><u>Co-administración de PREZISTA/ rtv en pacientes que reciben bosentan:</u></p> <p>Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas antes de iniciar con PREZISTA/ rtv. Después de al menos 10 días siguientes de iniciado con PREZISTA/ rtv, reanudar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio basado en la tolerabilidad individual.</p>
Inhibidores de la Reductasa de HMG-CoA: atorvastatina Pravastatina rosuvastatina	↑ Atorvastatina ↑ Pravastatina ↑ rosuvastatina	Comenzar con la dosis más baja posible de atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina titulando hasta alcanzar los efectos clínicos deseados mientras se monitorea la seguridad. No exceder atorvastatina 20 mg/día.

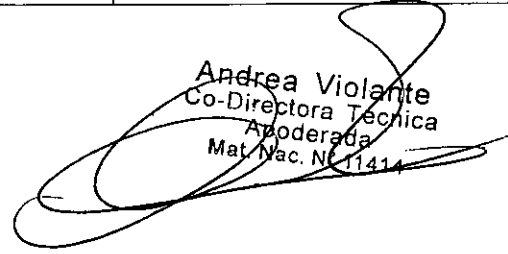

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. No. N° 17414



Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	↑ Inmunosupresores	Las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina, tacrolimus o el sirolimus puede aumentar cuando se co-administra con PREZISTA®/rtv. El monitoreo de la concentración terapéutica del agente inmunosupresor se recomienda para los agentes del inmunosupresor cuando se co-administra con PREZISTA® /rtv.
Agonista beta inhalado: Salmeterol	↑ Salmeterol	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol y PREZISTA®/rtv. La combinación puede resultar en un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluida la prolongación QT, palpitations y taquicardia sinusal.
Analgesia narcótica / Tratamiento de dependencia opioide Metadona Buprenorfina Buprenorfina/Naloxona	↓ Metadona ↔ Buprenorfina, naloxona ↑ Norbuprenorfina (metabolito)	No se requiere ajuste de dosis de metadona cuando se inicia la co-administración de PREZISTA /rtv. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico ya que puede ser necesario que la terapia de mantenimiento de metadona sea ajustada en algunos pacientes. No se requiere ajuste de dosis para Buprenorfina o Buprenorfina/naloxona cuando se co-administra con Prezista/rtv. Se recomienda monitoreo clínico cuando ambos son administrados simultáneamente.
Neurolépticos: Risperidona tioridazina	↑ neurolépticos	Puede requerirse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se co-administran con PREZISTA®/ rtv
Anticonceptivos orales/ estrógeno: etinil estradiol noretindrona	↓ etinil estradiol ↓ noretindrona	Las concentraciones plasmáticas del etinil estradiol se pueden disminuir debido a la inducción de su metabolismo por el ritonavir. Se recomienda usar medidas anticonceptivas no hormonales alternativas

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N° 11414

<p>Inhibidores de PDE-5: sildenafil, vardenafil, tadalafil</p>	<p>↑ Inhibidores de PDE-5 (solamente se estudió el uso del sildenafil a dosis para el tratamiento de la disfunción eréctil con PREZISTA®/rtv)</p>	<p>El uso concomitante de los inhibidores de PDE-5 con PREZISTA®/ rtv 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 en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP):</u></p> <p>-Se contraindica la co-administración de PREZISTA/rtv con sildenafil cuando se usa para la hipertensión arterial pulmonar. (Ver contraindicaciones).</p> <p>- Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con tadalafil co-administrado con PREZISTA/rtv, se justifica un ajuste de la dosis para tadalafil:</p> <p>Co-administración de tadalafil en pacientes con PREZISTA/rtv: En pacientes que han recibido PREZISTA/rtv durante al menos 1 semana, comience con tadalafil a 20 mg una vez al día y aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual.</p> <p>Para los pacientes que reciben tadalafil y comienzan con PREZISTA/rtv: discontinuar el uso de tadalafil al menos 24 horas previas al inicio de PREZISTA/rtv y evitar el uso de tadalafil durante el inicio de PREZISTA/rtv. Luego de al menos 1 semana después de iniciar PREZISTA/rtv, reanudar tadalafil a 20 mg una vez al día y subir a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual.</p> <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 en la disfunción eréctil:</u></p> <p>Se recomienda una dosis única de sildenafil que no exceda los 25 mg en 48 horas, vardenafil en una dosis única que no exceda la dosis de 2,5 mg en 72 horas o tadalafil en dosis única que no exceda la dosis de 10 mg en 72 horas, puede ser usado con monitoreo incrementado de eventos adversos asociados a inhibidores de PDE-5.</p>
--	---	---


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (SSRIs): sertralina, paroxetina	↔ darunavir ↓ sertralina ↓ paroxetina	Si se co-administra sertralina o paroxetina con PREZISTA®/ rtv, el enfoque recomendado es una titulación cuidadosa de la dosis del SSRI basado en una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Además, los pacientes con una dosis estable de sertralina o paroxetina que comienzan el tratamiento con PREZISTA®/ rtv se deben monitorear para determinar la respuesta del antidepresivo.
---	---	--

Además de las drogas incluidas en la Tabla 13, la interacción entre PREZISTA/rtv y las siguientes drogas fue evaluada en estudios clínicos y no se necesitan ajustes de dosis para ninguna droga [Ver *Farmacología Clínica*]: atazanavir, efavirenz, etravirina, nevirapina, omeprazol, ranitidina, rilpivirina y tenofovir disoproxil fumarato.

Otros Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa NRTIs: De acuerdo con las diversas vías de eliminación de otros NRTIs (zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, estavudina, lamivudina y abacavir) que se excretan por vía renal principalmente, no se esperan interacciones medicamentosas para estas drogas y PREZISTA / rtv.

Otros inhibidores de proteasa (IPs): La co-administración de PREZISTA /rtv y de IPs diferentes de lopinavir/ ritonavir, saquinavir, atazanavir, y indinavir no se ha estudiado. Por lo tanto, tal co-administración no se recomienda.

Inhibidores de transferencia de cadenas de Integrasa:

Basado en datos farmacocinéticos de referencias bibliográficas, no fueron observados cambios clínicamente relevantes en las concentraciones de darunavir o hubo disminución en las concentraciones de darunavir con el uso concomitante de raltegravir. La disminución potencial en las concentraciones de darunavir no parecen ser clínicamente relevantes. PREZISTA/ritonavir y raltegravir pueden ser usados sin ajuste de dosis.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

PREZISTA se debe usar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

No hay estudios adecuados y bien controlados de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de toxicidad del desarrollo o efecto en la función reproductiva y fertilidad.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11411

8485



Lactancia

Para evitar el riesgo de la transmisión postnatal del VIH, los Centros de Control y Prevención de la Enfermedad recomiendan que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus criaturas. Aunque se desconoce si darunavir se secreta en la leche humana, darunavir se secreta en la leche de las ratas durante la lactancia. Debido al potencial de transmisión del VIH y el potencial de reacciones adversas serias de los lactantes, **se debe instruir a las madres para que no amamenten si están recibiendo PREZISTA.**

Uso pediátrico

PREZISTA/rtv no debe usarse en pacientes pediátricos de menos de 3 años de edad debido a que se observó toxicidad y mortalidad en ratas jóvenes a las que se les administró darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los días 23 a 26 de edad [ver *Advertencias y Precauciones, Uso en Poblaciones Específicas. Farmacología Clínica y Toxicología Preclínica*].

La seguridad, el perfil farmacocinético y las respuestas virológicas e inmunológicas de PREZISTA/rtv 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 (Ver *Reacciones Adversas, Farmacología Clínica y Estudios Clínicos*). Estos sujetos fueron evaluados en los estudios clínicos TMC114-C212 (80 sujetos, entre 6 y < 18 años de edad) y TMC114-C228 (21 sujetos, entre 3 y < 6 años de edad). 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*]. En el estudio clínico TMC114-C230, la seguridad, el perfil farmacocinético y las respuestas virológicas e inmunológicas de PREZISTA/rtv administrada una vez al día fueron evaluadas en pacientes pediátricos naive infectados con VIH-1 de 12 a <18 años de edad (12 sujetos) (Ver *Reacciones Adversas, Farmacología Clínica 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*]. Las recomendaciones de dosificación de una vez al día para pacientes pediátricos entre 3 y < 12 años de edad fueron derivados utilizando modelado y simulación farmacocinética poblacional. Aunque no se condujeron estudios clínicos con PREZISTA/rtv dosificación de una vez al día en niños menores a 12 años, existen suficientes datos clínicos de seguridad para soportar las exposiciones predichas de PREZISTA para las recomendaciones de dosificación en este grupo.

Uso geriátrico

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 pacientes mayores que reflejan la mayor frecuencia de la función hepática disminuida, y de la enfermedad concomitante u otra terapia medicinal [ver *Farmacología Clínica*].

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11444

Deterioro hepático:

No se requiere un ajuste de PREZISTA/rtv en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad relativos al uso de PREZISTA/rtv cuando se coadministra a pacientes con deterioro hepático severo; por lo tanto no recomienda el uso de PREZISTA/rtv en pacientes con deterioro hepático severo [ver *Dosis y Administración y Farmacología Clínica*].

Deterioro 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 deterioro renal moderado (CLcr entre 30-60 mL/min, n=20). No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes infectados con VIH-1 con deterioro renal severo o con insuficiencia renal terminal; no obstante, debido a que el clearance renal de darunavir es limitado, no se espera una disminución en el clearance corporal total en pacientes con deterioro renal. 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 [ver *Farmacología Clínica*]

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad global de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una vez al día y PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dos veces al día se basa en todos los datos de seguridad de los estudios clínicos y los datos post-comercialización, y es consistente con los datos presentados abajo.

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

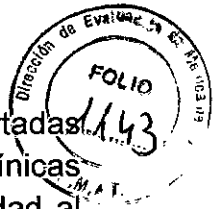
Debido a la necesidad de la co-administración PREZISTA con 100 mg de ritonavir, por favor remítase a la información de prescripción de ritonavir para observar las reacciones adversas asociadas con el ritonavir.

Experiencia en estudios clínicos: en adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)**Estudio TMC114-C211 (ARTEMIS)**

La valoración de seguridad se basa en todos los análisis de seguridad del estudio clínico de fase III ARTEMIS que comparó PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez por día versus lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día en 689 pacientes adultos infectados por HIV-1 sin tratamiento antirretroviral previo (naïves). La exposición total media de pacientes en la rama de PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día y en la rama de lopinavir/rtv 800/200 mg per día fue de 162.5 y 153.5 semanas, respectivamente.



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11114



La mayor parte de las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) reportadas durante el tratamiento con PREZISTA/rtv fueron leves en severidad. Las RAMs clínicas más frecuentes ($\geq 5\%$) a PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez por día de intensidad al menos moderada (mayor o igual a grado 2) fueron diarrea, cefalea, dolor abdominal y rash. 2.3% de los pacientes en el brazo de PREZISTA/rtv suspendieron el tratamiento debido a RAMs.

Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) a PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez por día de intensidad al menos moderada (mayor o igual a grado 2) en pacientes adultos infectados por HIV-1 sin tratamiento antirretroviral previo (naive) se presentan en la siguiente tabla:

Reacciones Adversas Medicamentosas clínicas seleccionadas a PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día* de intensidad al menos moderada (\geq grado 2) ocurridos en $\geq 2\%$ de pacientes adultos infectados por HIV-1 naive		
	Estudio randomizado TMC114_C211	
Clase de Sistema de Órganos Término preferido %	PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez por día + TDF/FTC# N=343	lopinavir/rtv 800/200 mg por día + TDF/FTC# N=346
Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefaleas	7%	6%
Trastornos Gastrointestinales		
Dolor abdominal	6%	6%
Diarrea	9%	16%
Náuseas	4%	4%
Vómitos	2%	4%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneos		
Rash	6%	7%
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Anorexia	2%	<1%
Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración		
Fatiga	<1%	3%
N= número total de sujetos por grupo de tratamiento		
* Excluidas las anomalías de laboratorio reportadas como RAMs		
TDF=Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina		
FTC= emtricitabina		

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
M.P. Nac. N° 4114

Reacciones adversas menos frecuentes:

RAMs de intensidad al menos moderada (mayor o igual a grado 2) que ocurrieron en menos de 2% de pacientes adultos naïve recibiendo PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez por día se listan abajo por sistema corporal:

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencias.

Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración: Astenia

Trastornos hepato biliares: Hepatitis aguda (por ej.: hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad).

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad (medicamentosa), síndrome de reconstitución inmune.

Trastornos del metabolismo y nutrición: diabetes mellitus.

Trastornos de los tejidos musculoesqueléticos y conectivos: mialgia, osteonecrosis.

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneos: angioedema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

Anomalías de laboratorio:

Las anomalías de laboratorio seleccionadas de grados 2-4, que representan un empeoramiento desde los valores basales en los pacientes adultos infectados por HIV-1 sin tratamiento antirretroviral previo (naïve) tratados con PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día se muestran en la tabla debajo:

Anomalías de laboratorio observadas en pacientes adultos infectados por HIV-1 naïve*			
		Estudio randomizado TMC114-C211	
Parámetro de laboratorio Término preferido, %	Límite	PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez por día + TDF/FTC# N=343	lopinavir/rtv 800/200 mg por día + TDF/FTC# N=346
Alanina aminotransferasa			
Grado 2	> 2.5 to ≤ 5.0 x LSN	9%	9%
Grado 3	> 5.0 to ≤ 10.0 x LSN	3%	3%
Grado 4	> 10.0 x LSN	<1%	3%
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	> 2.5 to ≤ 5.0 x LSN	7%	10%
Grado 3	> 5.0 to ≤ 10.0 x LSN	4%	2%
Grado 4	> 10.0 x LSN	1%	3%

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Fosfatasa alcalina			
Grado 2	> 2.5 to ≤ 5.0 x LSN	1%	1%
Grado 3	> 5.0 to ≤ 10.0 x LSN	0%	<1%
Grado 4	> 10.0 x LSN	0%	0%
Hiperbilirubinemia			
Grado 2	> 1.5 to ≤ 2.5 x LSN	<1%	5%
Grado 3	> 2.5.0 to ≤ 5.0 x LSN	<1%	<1%
Grado 4	> 5.0 x LSN	0%	0%
Triglicéridos			
Grado 2	500-750 mg/dl	3%	10%
Grado 3	751-1,200 mg/dl	2%	5%
Grado 4	> 1,200 mg/dl	1%	1%
Colesterol total			
Grado 2	240-300 mg/dl	23%	27%
Grado 3	> 300 mg/dl	1%	5%
Colesterol LDL			
Grado 2	160-190 mg/dl	14%	12%
Grado 3	≥ 191 mg/dl	9%	6%
Aumento de los niveles de glucosa			
Grado 2	126-250 mg/dl	11%	10%
Grado 3	251-500 mg/dl	1%	<1%
Grado 4	> 500 mg/dl	0%	0%
Lipasa pancreática			
Grado 2	> 1.5 to ≤ 3.0 x LSN	3%	2%
Grado 3	> 3.0 to ≤ 5.0 x LSN	<1%	1%
Grado 4	> 5.0 x LSN	0%	<1%
Amilasa pancreática			
Grado 2	> 1.5 to ≤ 2.0 x LSN	5%	2%
Grado 3	> 2.0 to ≤ 5.0 x LSN	5%	4%
Grado 4	> 5.0 x LSN	0%	<1%
N= número total de sujetos por grupo de tratamiento			
* Los datos de Grado 4 no aplicables en la escala de graduación de la División of AIDS			
Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina			
FTC= emtricitabina			

Experiencia en estudios clínicos: pacientes adultos con experiencia previa de tratamiento antirretroviral

Estudio TMC114-C214 (TITAN)

La valoración de seguridad se basa en todos los datos de seguridad del estudio de fase III TITAN que comparó PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día versus lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en 595 pacientes adultos infectados por HIV-1 con experiencia a tratamientos previos. La exposición total media de pacientes en



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

la rama de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día y en la rama de lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces al día fue de 80.7 y 76.4 semanas, respectivamente.

La mayor parte de las RAMs reportadas durante el tratamiento con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día fueron leves en severidad. Las RAMs clínicas de intensidad al menos moderada (\geq a grado 2) más frecuentes (\geq 5%) a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos y erupción cutánea. 4.7% de los pacientes en la rama PREZISTA/rtv suspendieron el tratamiento debido a RAMs.

Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día de intensidad al menos moderada (\geq grado 2) en pacientes adultos infectados por HIV-1 con experiencia previa en tratamiento antirretroviral se mencionan en la tabla siguiente:

Reacciones Adversas Medicamentosas clínicas seleccionadas a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día* de intensidad al menos moderada (\geq grado 2) ocurridos en \geq 2% de pacientes adultos infectados por HIV-1 con experiencia previa en tratamiento antirretroviral		
	Estudio randomizado TMC114-C214	
Clase de Sistema de Órganos Término preferido %	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces por día + OBR N=298	lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces por día + OBR N=297
Trastornos del sistema Nervioso		
Cefaleas	3%	3%
Trastornos gastrointestinales		
Distensión abdominal	2%	<1%
Dolor abdominal	6%	3%
Diarrea	14%	20%
Dispepsia	2%	1%
Náuseas	7%	6%
Vómitos	5%	3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash	7%	3%
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Anorexia	2%	2%
Diabetes mellitus	2%	<1%
Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración		
Astenia	3%	1%
Fatiga	2%	1%

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Nac. N° 11414

N= número total de sujetos por grupo de tratamiento
 * Excluidas las anomalías de laboratorio reportadas como RAMs
 OBR = Régimen de Base Optimizado

Reacciones adversas menos frecuentes:

RAMs de intensidad al menos moderada (mayor o igual a grado 2) que ocurrieron en menos de 2% de pacientes adultos con experiencia en el tratamiento antiretroviral recibiendo PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día se listan abajo por sistema corporal:

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, flatulencias.

Trastornos de los tejidos musculoesqueléticos y conectivos: mialgia.

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneos: prurito, urticaria.

Anomalías de laboratorio:

Anomalías de laboratorio seleccionadas de grado 2-4, que representan un empeoramiento desde los valores basales en pacientes adultos infectados por HIV-1 con experiencia previa de tratamiento antirretroviral tratados con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día se muestran en la tabla a continuación:

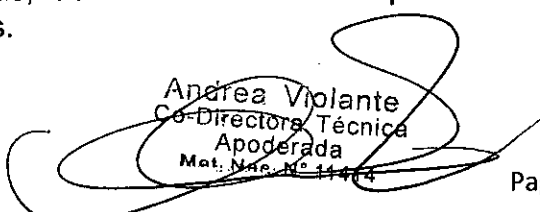
Anomalías de laboratorio observadas en pacientes adultos infectados por HIV-1 con experiencia en el tratamiento antiretroviral*		Estudio randomizado TMC114-C214	
Parámetro de laboratorio Término preferido, %	Límite	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + OBR N=298	lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces al día + OBR N=297
Alanina aminotransferasa			
Grado 2	> 2.5 to ≤ 5.0 x LSN	7%	5%
Grado 3	> 5.0 to ≤ 10.0 x LSN	2%	2%
Grado 4	> 10.0 x LSN	1%	2%
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	> 2.5 to ≤ 5.0 x LSN	6%	6%
Grado 3	> 5.0 to ≤ 10.0 x LSN	2%	2%
Grado 4	> 10.0 x LSN	<1%	2%

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

Fosfatasa alcalina			
Grado 2			
Grado 3	> 2.5 to ≤ 5.0 x LSN	<1%	0%
Grado 4	> 5.0 to ≤ 10.0 x LSN > 10.0 x LSN	<1% 0%	<1% 0%
Hiperbilirubinemia			
Grado 2	> 1.5 to ≤ 2.5 x LSN	<1%	2%
Grado 3	> 2.5.0 to ≤ 5.0 x LSN	<1%	<1%
Grado 4	> 5.0 x LSN	<1%	0%
Triglicéridos			
Grado 2	500-750 mg/dl	10%	11%
Grado 3	751-1,200 mg/dl	7%	10%
Grado 4	> 1,200 mg/dl	3%	6%
Colesterol total			
Grado 2	240-300 mg/dl	25%	23%
Grado 3	> 300 mg/dl	10%	14%
Colesterol LDL			
Grado 2	160-190 mg/dl	14.4%	13.5%
Grado 3	≥ 191 mg/dl	7.7%	9.3%
Aumento de los niveles de glucosa			
Grado 2	126-250 mg/dl	10%	11%
Grado 3	251-500 mg/dl	1%	<1%
Grado 4	> 500 mg/dl	<1%	0%
Lipasa pancreática			
Grado 2	> 1.5 to ≤ 3.0 x LSN	3%	4%
Grado 3	> 3.0 to ≤ 5.0 x LSN	2%	<1%
Grado 4	> 5.0 x LSN	<1%	0%
Amilasa pancreática			
Grado 2	> 1.5 to ≤ 2.0 x LSN	6%	7%
Grado 3	> 2.0 to ≤ 5.0 x LSN	7%	3%
Grado 4	> 5.0 x LSN	0%	0%
N= número total de sujetos por grupo de tratamiento			
* Datos de Grado 4 no aplicables en la escala de graduación de la Division of AIDS			
OBR=Régimen de base Optimizado			

Reacciones adversas serias:

Las siguientes reacciones adversas serias de intensidad al menos moderada (≥ Grado 2) ocurrieron con PREZISTA/rtv en los estudios Fase 2b y estudios Fase 3 : 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, rash, Síndrome de Stevens-Johnson, y vómitos.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. No. N° 11474



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

Los sujetos co-infectados con el virus de hepatitis B o C que recibían PREZISTA/rtv no experimentaron una incidencia más alta de eventos adversos o anomalías de la química clínica que los sujetos que recibían PREZISTA/rtv que no estaban co-infectados, excepto por el aumento de enzimas hepáticas [ver *Advertencias y Precauciones*]. La exposición farmacocinética en los sujetos co-infectados fue comparable con la de los sujetos sin co-infección.

Experiencia en Ensayos Clínicos: Pacientes Pediátricos.

PREZISTA/rtv ha sido estudiado en combinación con otros agentes antirretrovirales en 3 estudios clínicos Fase II. DELPHI, en el cual 80 pacientes pediátricos infectados con HIV-1 con experiencia previa a tratamiento antirretroviral de 6 a <18 años y que pesaban al menos 20 kg fueron incluidos, ARIEL, en el cual 21 pacientes pediátricos infectados con HIV-1 con experiencia previa a tratamiento antirretroviral de 3 a <6 años y que pesaban al menos 10 kg fueron incluidos, y DIONE, en el cual 12 pacientes pediátricos infectados con HIV-1 sin experiencia previa a tratamiento antirretroviral de 12 a <18 años y que pesaban al menos 40 kg fueron incluidos. Los estudios DELPHI y ARIEL evaluaron la dosificación de PREZISTA/ritonavir de dos veces al día y el estudio DIONE evaluó la dosificación de PREZISTA/ritonavir una vez al día (Ver *Uso en Poblaciones Específicas y Estudios Clínicos*).

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

Estudio DELPHI

RAMs clínicos a PREZISTA/ritonavir (todos los grados, $\geq 3\%$), fueron vómitos (13%), diarrea (11%), dolor abdominal (10%), cefalea (9%), rash (5%), náuseas (4%) y fatiga (3%).

Anomalías de laboratorio grados 3 o 4 fueron ALT incrementado (Grado 3: 3%, Grado 4: 1%), AST incrementado (Grado 3: 1%), amilasa pancreática incrementada (Grado 3: 4%, Grado 4: 1%), lipasa pancreática incrementada (Grado 3: 1%), colesterol total incrementado (Grado 3: 1%), y LDL incrementado (Grado 3: 3%).

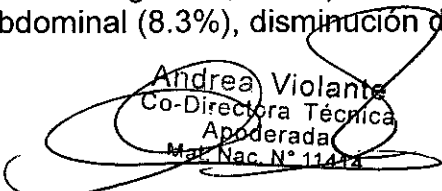
Estudio ARIEL

RAMs clínicos a PREZISTA/ritonavir (todos los grados, $\geq 5\%$), fueron diarrea (24%), vómitos (19%), rash (19%), dolor abdominal (5%) y anorexia (5%).

No hubieron anomalías de laboratorio grados 3 o 4 consideradas como RAMs en este estudio.

Estudio DIONE

RAMs clínicos a PREZISTA/ritonavir (todos los grados, $\geq 3\%$), fueron vómitos (33%), náuseas (25%), diarrea (16.7%), dolor abdominal (8.3%), disminución de apetito (8.3%), prurito (8.3%) y rash (8.3%).


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11474

No hubieron anomalías de laboratorio grados 3 o 4 consideradas como RAMs en este estudio.

Experiencia Post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la experiencia posterior a la comercialización. Dado que estos eventos son reportados voluntariamente desde una población de un tamaño incierto, no es siempre posible estimar su frecuencia de manera fiable o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Se ha reportado redistribución de la grasa corporal.

Raramente, ha sido reportado rabdomiólisis (asociado con la co-administración de inhibidores de HMG-CoA reductasa).

Adicionalmente, necrosis epidermolítica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda han sido reportados raramente (Ver advertencias y precauciones).

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia humana de la sobredosis aguda con PREZISTA/rtv es limitada. Las dosis únicas de hasta el 3200 mg de la solución por vía oral de darunavir solamente y de hasta 1600 mg de la formulación del comprimido de darunavir en combinación con ritonavir se han administrado a voluntarios sanos sin efectos sintomáticos inconvenientes.

No hay un antídoto específico para la sobredosis con PREZISTA. El tratamiento general de la sobredosis con PREZISTA comprende medidas de soporte incluyendo el monitoreo de signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Si se indica, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se logra por emesis o lavado gástrico. La administración del carbón activado también se puede usar para ayudar a eliminar la sustancia activa no absorbida. Puesto que PREZISTA está altamente unido a proteínas, no es 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:

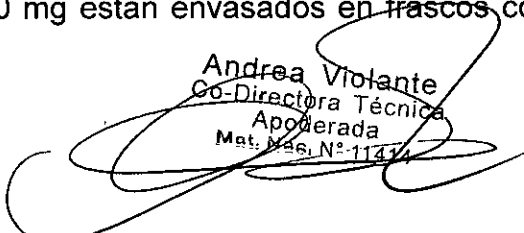
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

Los comprimidos de PREZISTA® (darunavir) 800 mg se suministran como comprimidos recubiertos de color rojo oscuro, ovalados, marcados con “800 mg” en un lado y “T” en el otro) que contienen 800 mg (equivalente a 867,28 mg de darunavir etanolato).

Los comprimidos de PREZISTA® 800 mg están envasados en frascos conteniendo 30 comprimidos.



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERada
Mat. N.º 11474

ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30° C. No se requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

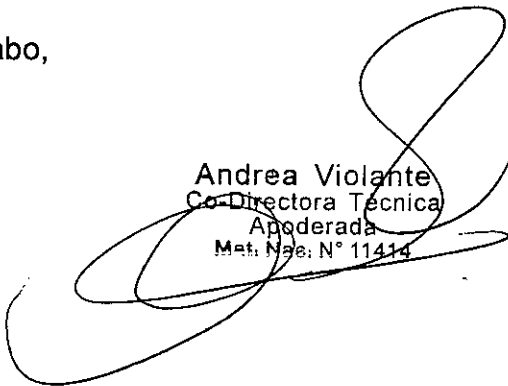
Certificado N° 53.448

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, farmacéutica y bioquímica.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires
ARGENTINA

Elaborado en Janssen Ortho LLC
State Road 933 KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo,
00778 PUERTO RICO

Acondicionado por Janssen Cilag SPA,
Via C. Janssen, Borgo San Michele,
04010 Latina,
Italia



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N°: N° 11414

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

