



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

1846

BUENOS AIRES, **22 ABR 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007098-09-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEÚTICA S.A. solicita autorización para importar la nueva concentración de 400mg para la especialidad medicinal denominada: PREZISTA / DARUNAVIR; Forma Farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 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 ESTADOS UNIDOS, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nº 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° 1846

de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 798 a 799 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación 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 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEÚTICA S.A a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de 400mg para la especialidad medicinal denominada: PREZISTA / DARUNAVIR; Forma Farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; inscripta bajo el Certificado N° 53.448.

ARTICULO 2°.- 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.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° 11846

ARTICULO 3°.- Acéptense los proyectos de rótulos a fojas 466 a 471 y prospectos de fojas 607 a 665, 680 a 797 a desglosar fojas 466 a 467 y de fojas 607, a 665 respectivamente.

ARTICULO 4°.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.448 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

ARTICULO 6°.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N°: 1-0047-0000-007098-09-0

DISPOSICION N°:

m.b.

11846

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENJOR
ANMAT.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1846**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.448 las nuevas concentraciones solicitadas por la firma JANSSEN CILAG FARMACEÚTICA S.A. para la especialidad medicinal denominada, otorgada según Disposición N° 7136/06, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-009799-06-1.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: PREZISTA

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: J05AE

Indicaciones: En combinación con 100mg de ritonavir y otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta indicación se basa en el análisis de los 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 en 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. En pacientes con experiencia en el tratamiento se deben considerar los siguientes puntos al comenzar una terapia con Prezista®: La historia del tratamiento y, si



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

se encuentra disponible, evaluación genotípica o fenotípica, deben pautar el uso de Prezista®. El uso de otros agentes activos con Prezista® se asocia con una mayor posibilidad de respuesta al tratamiento. Los riesgos y los beneficios de Prezista® no se han establecido en pacientes pediátricos. Ningún estudio ha demostrado el efecto de Prezista® sobre la progresión clínica del HIV-1.

Vías de Administración: Oral.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: DARUNAVIR ETANOLATO 400mg.

Excipientes: Núcleo: Mezcla (celulosa microcristalina 98% P/P, Dióxido de Silicio coloidal 2% P/P) 369,53mg, Crospovidona 16,67mg, Dióxido de Silicio coloidal 7.59mg, Estearato de Magnesio 6.17mg; Recubrimiento: Opadry II Naranja 85F13962 (Polivinil alcohol-parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio, Talco, FD&C Amarillo #6) 33.34mg.

Envases/s Primario/s: FRASCO BLANCO OPACO DE PLASTICO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE), CON CIERRE DE POLIPROPILENO (PP) Y SELLO DE INDUCCIÓN.

Origen del producto: Sintético.

Presentación: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30° C.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

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

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: Janssen Ortho LLC. State Road 933 KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico 00778.

Proyecto de Rótulos de fojas 466 a 471 y prospectos de fojas 607 a 665, 680 a 797, a desglosar fojas 466 a 467 y de fojas 607 a 665 respectivamente, 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 FARMACEÚTICA S.A., titular del Certificado de Autorización N° 53.448, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... **22 ABR 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-007098-09-0

DISPOSICION N°

m.b.

1846


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



30846

PROYECTO DE PROSPECTO

PREZISTA®

DARUNAVIR

Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:

Darunavir 300 mg

(correspondiente a 325,23 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido: Mezcla 285.97 mg (Celulosa microcristalina 98 % P/P, Sílice coloidal anhidro 2% P/P), Crospovidona 12.50 mg, Estearato de magnesio 1.50 mg.

Recubrimiento del comprimido: Opadry II Naranja 85F13962 (Polivinil alcohol-parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio, Talco, FD&C Amarillo # 6)

Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene:

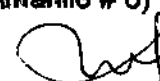
Darunavir 400 mg

(correspondiente a 433,64 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido: Mezcla 369,53 mg (Celulosa microcristalina 98 % P/P, Dióxido de Silicio coloidal 2% P/P), Crospovidona 16,67 mg, Dióxido de Silicio coloidal 7.59 mg, Estearato de magnesio 6.17 mg.

Recubrimiento del comprimido: Opadry II Naranja 85F13962 (Polivinil alcohol-parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio, Talco, FD&C Amarillo # 6)


Dra. MARIA EUGENIA VILLARDO
FARMACÉUTICA

11846



Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Darunavir 600 mg

(correspondiente a 650,46 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido: Mezcla 554.30 mg (Celulosa microcristalina 98 % P/P, Dióxido de Silicio coloidal 2% P/P), Crospovidona 25.01 mg, Dióxido de Silicio coloidal 11.38 mg, Estearato de magnesio 9.25 mg.

Recubrimiento del comprimido: Opadry II Naranja 85F13962 5 (Polivinil alcohol-parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio, Talco, FD&C Amarillo # 6)

ACCION TERAPEUTICA

Antirretroviral de uso sistémico.

INDICACIONES

PREZISTA ® en combinación con 100 mg de ritonavir (PREZISTA ®rtv) y con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH.) 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.

En pacientes 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 (ver Farmacología Clínica).

* El uso de otros agentes activos con PREZISTA/rtv se asocia con una mayor posibilidad de respuesta al tratamiento (ver Farmacología Clínica y Estudios Clínicos).

Los riesgos y los beneficios de PREZISTA/rtv no se han establecido en pacientes pediátricos.

Ningún estudio clínico ha demostrado el efecto de PREZISTA/rtv sobre la progresión clínica del VIH-1.

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

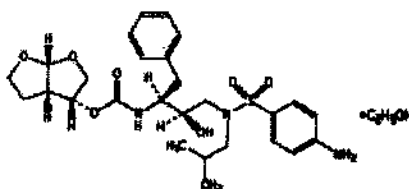
MARÍA PATRICIA GUERRERO
COORDINADORA TÉCNICA

843



DESCRIPCIÓN

PREZISTA® (darunavir) es un inhibidor de la proteasa 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 $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_5OH$ y su peso molecular es 593,73. El etanolato de darunavir posee la siguiente fórmula estructural:



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

PREZISTA 300 mg se encuentra disponible como comprimido recubierto ovalado de color anaranjado, para su administración oral.

PREZISTA 400 se encuentra disponible como comprimido recubierto ovalado de color anaranjado claro, para su administración oral.

PREZISTA 600 mg se encuentra disponible como comprimido recubierto ovalado de color anaranjado, para su administración oral.

Cada comprimido de 300 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 300 mg de darunavir. Cada comprimido de 400 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 400 mg de darunavir. Cada comprimido de 600 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 600 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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,

MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

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 600/10 mg dos veces al día [basado en el muestreo disperso en 285 pacientes en el estudio TMC114-C214 y 119 pacientes (datos integrados) de los Estudios TMC114-C202 y TMC114-C213] y PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día [basado en el muestreo disperso en 335 pacientes en el estudio TMC114-C211] para pacientes infectados con VIH-1.

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 PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día (Estudio TMC114-C214, análisis de 48 semanas, y datos integrados de los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202, Análisis Primario de 24 Semanas)

Parámetro	Estudio TMC114-C211 PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día N=335	Estudio TMC114-C214 PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día N=285	Estudio TMC114-C213 y TMC114-C202 (datos integrados) PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día N=119
AUC _{12h} (ng•h/mL)*			
Media ± desviación Estándar	93026 ± 27050	116796 ± 33594	124698 ± 32286
Promedio (Rango)	87854 (45000-219240)	111632 (64874-355360)	123336 (67747-212980)
C _{0h} (ng/mL)			
Media ± desviación Estándar	2282 ± 1168	3490 ± 1401	3578 ± 1151
Promedio	2041 (368-7242)	3307 (1517-13198)	3539 (1255-7368)

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A

Farm. MARIA JOSEÑA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA



(Rango)			
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)

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 30% 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-darunavir, co-administrado con 100 mg de ritonavir, aproximadamente el 79,5% y el 13,9% de la dosis administrada de ¹⁴C-darunavir se pudo recuperar en las heces y orina, respectivamente. Darunavir 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

1846



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).

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 TMC114-C211 y TMC114-C214 en 31 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 de 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 droga 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 (CrCL 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 en comparación con los hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

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

Pacientes Pediátricos: No se ha establecido la farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir en pacientes pediátricos. Al momento no se dispone de información suficiente para recomendar una dosis. (Uso en Poblaciones Específicas)

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 puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichas drogas productos medicinales, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y eventos adversos. 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.

ANISSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

DRA. MARÍA EUGENIA GUERRERO
COORDINADORA TECNICA

10040



Se realizaron estudios sobre interacciones medicamentosas con darunavir y otras drogas que pudieran ser co-administradas y algunas drogas comúnmente utilizadas 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 2 (efectos de otras drogas sobre darunavir) y la Tabla 3 (efectos de darunavir sobre otras drogas). Para más información sobre las recomendaciones clínicas, ver PRECAUCIONES, *Interacciones medicamentosas*.

Tabla 2: Parámetros Farmacocinéticos para Darunavir ante la Presencia de Drogas Co-administradas							
Droga Co-administrada	Dosis/Cronograma		N	PK	Relación Media LS % (IC del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Darunavir con/sin Droga Co-administrada 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 ^	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)
		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)
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)

[Handwritten signature]

JANSSEN-Cilag Farmacéutica S.A.
 Dra. MARIA EUGENIA GUERRERO
 D. DIRECCIÓN TÉCNICA

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 otras Drogas							
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)
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)
<p>N= Cantidad de sujetos con información; - = No se dispone de información. ^ q.d. = diario † b.i.d.= dos veces al día ‡ Los parámetros farmacocinéticos de darunavir en este estudio fueron comparados con los parámetros posteriores a la administración de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces por día. §Relación basada sobre una comparación entre estudios ¶ q.o.d: día por medio</p>							

Tabla 3: Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos para Drogas Co-administradas ante la Presencia de Darunavir/Ritonavir

Droga Coadministrada	Dosis/Cronograma		N	P K	Proporción Media LS % (CI del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Droga Co-administrada 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							

ANISSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

MARIA TERESA GUERRERO
COORDINADORA TÉCNICA

[Handwritten signature]



7846

Atazanavir	300 mg una vez al día 100 mg RTV una vez al día administrado solo 300 mg una vez al día cuando se administra con darunavir/ritonavir	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)
Indinavir	800 mg dos veces al día/100 mg RTV dos veces al día cuando se administra solo 800 mg dos veces al día cuando se co-administra con darunavir/ritonavir	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)
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 1000 mg	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)

IANSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

[Signature]
 FARM. MANA... GUERRERO
 ...INDUSTRIA TECNICA

[Handwritten mark]

1846



	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)
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)
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)
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	400/100 mg	17	↑	1,26	1,57	2,74

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
 FOLIO MARIA ELENA DEL CERRILLO
 GOBIERNO FEDERAL



	veces al día	dos veces al día			(1,03-1,54)	(1,35-1,84)	(2,30-3,26)
Dextrometorf an	30 mg	600/100 mg dos veces al día	12	↑	1,27 (1,58-3,25)	1,70 (1,80-4,05)	--
Dextrorfan				↑	0,86 (0,76-0,97)	0,96 (0,89-1,03)	--
Digoxina	0,4 mg	600/100 mg dos veces al día	8	↑	1,15 (0,89-1,48)	1,36 (0,81-2,27)	--
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)
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	16	↑	1,63 (0,95-2,82)	1,81 (1,23-2,66)	-
Rifabutina	150 mg día por medio § cuando se administra con	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	PREZISTA/r tv 300 mg una vez al día		11	↑	4,77 (4,04-5,63)	9,81 (8,09-11,9)	27,1 (22,2-33,2)

JANISSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

ENRIQUE MARTÍN BLANCO GUERRERO
COORDINADOR DE FARMACIA

	cuando se administra solo						
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.

^ q.d. = diario

† b.i.d.= dos veces al día

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

§ q.o.d: día por medio

¶ en comparación a rifabutina 300 mg una vez al día

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 CYPD6 (usando dextrometofan como sustrato sonda), CYP2C9 (usando warfarina como sustrato sonda), y CYP2C19 (usando omeprazol como sustrato sonda). Los resultados farmacocinéticos se muestran en la Tabla 3.

CIEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

CIEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
CIEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
CIEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

[Handwritten signature]

1848



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 Gag-Pol del VIH en células infectadas, evitando, de este modo, la formación de partículas infecciosas maduras del virus.

Actividad antiviral: Darunavir exhibe actividad contra las cepas de laboratorio y aislamientos clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T recientemente infectadas, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de EC₅₀ que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demostró actividad antiviral en cultivo celular contra un amplio panel de aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O de VIH-1, con valores de EC₅₀ que oscilan entre < 0,1 y 4,3 nM. El valor de EC₅₀ de darunavir aumenta mediante un factor promedio de 5,4 en presencia de suero humano. Darunavir no demostró antagonismo cuando se estudió en combinación con los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, o tipranavir, los 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. La selección en el cultivo celular del VIH-1 resistente a darunavir, a partir de nueve cepas de VIH-1 que albergan 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 los 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

LAHSEN CILAG FARMACEUTICAL
Dra. MARÍA EUGENIA GUERRERO
COORDINADORA TÉCNICA

1846



disminuciones de entre 50 y 641 veces en la susceptibilidad de darunavir con valores de EC_{50} finales que oscilaron entre 125 nM y 3461 nM.

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.

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

BISSON, CILAG FARMACEUTICA S.A.

ELIZABETH BUENIA GUERRERO
COORDADORA TÉCNICA

1846



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.

Estudios clínicos con darunavir/ritonavir en sujetos con experiencia en el tratamiento:

En el análisis agrupado de los grupos de 600/100 mg de PREZISTA/rtv dos veces al día de los Estudios TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215, y los grupos de control de los estudios de etravirina TMC125-C206 y TMC125-C216, las sustituciones de aminoácidos V32I y I54L o M fueron las que se desarrollaron con más frecuencia 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 en la falla. El fenotipo promedio de darunavir (magnitud del cambio en la concentración efectiva 50 %, EC₅₀ respecto a la cepa salvaje de referencia) de los aislamientos de falla virológica fue de 4,3 veces en la admisión y de 85 veces en la falla. Las sustituciones de aminoácidos también se observaron en los sitios de clivaje de la proteasa en la poliproteína Gag de algunos aislamientos de falla virológica de PREZISTA/rtv.

En el análisis de 48 semanas del Estudio Fase 3 TMC114-C214, el número de fallas virológicas fue del 17% (52/298) en el grupo de sujetos tratados con PREZISTA/rtv 600/100 mg una vez al día en comparación con el 28% (84/297) 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 6 sujetos (6/33; 18%) desarrollaron sustituciones de inhibidores de proteasa con el tratamiento de darunavir/ritonavir produciendo una disminución en la susceptibilidad de darunavir. Las sustituciones en la proteasa emergentes más comunes en estas fallas virológicas fueron V32I, I47V, I54L, T74P y L76V. Estas sustituciones de aminoácidos se asociaron con una disminución de 44 a 607 veces en la susceptibilidad a darunavir en la falla. Cinco de 6 tuvieron sustituciones asociadas a la resistencia a inhibidores de proteasa en la admisión y fenotipos basales de darunavir >7. En el grupo comparador, 28 (28/69; 41%) fallas virológicas de lopinavir/ritonavir habían reducido la susceptibilidad a lopinavir (> 10 veces de cambio) en la falla. De estas 28 fallas de lopinavir/ritonavir, 13 habían reducido la susceptibilidad a lopinavir en la admisión. Las otras 15 fallas virológicas de lopinavir/ritonavir desarrollaron sustituciones en el tratamiento de lopinavir produciendo una menor susceptibilidad a lopinavir. Las sustituciones más comunes que se desarrollaron fueron L101/F, I47V/A, L76V, M46I/L y I54V.

Estudios clínicos de darunavir/ritonavir en sujetos sin experiencia en el tratamiento: En el análisis de 48 semanas del Estudio Fase 3 TMC114-C211, la cantidad de fallas virológicas fue

Handwritten initials

JANSSEN-CILAG FARMACIA S.A.
Handwritten signature
Dra. MARÍA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA



846

del 10% en el grupo de sujetos que recibieron PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día en comparación con el 14% de los sujetos que recibieron lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día. No se identificaron sustituciones asociadas a la resistencia de inhibidores de proteasa emergentes en las fallas virológicas con datos genotípicos post-basales (n=12) en el grupo de PREZISTA/rtv y ninguna de las fallas virológicas de darunavir tuvo una disminución en la susceptibilidad a darunavir en la falla. Ninguna de las fallas virológicas de lopinavir/ritonavir tuvo resistencia a lopinavir en la falla. La sustitución M184V y resistencia a emtricitabina, que fue incluida en el régimen de base fijo fue identificada en 1 falla virológica del grupo de PREZISTA/rtv y 2 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 virus resistentes a darunavir no fueron susceptibles a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, fitonavir o saquinavir en el cultivo celular. No obstante, seis de nueve virus resistentes a darunavir, seleccionados en el cultivo celular a partir de los virus resistentes al inhibidor de la proteasa, demostraron una magnitud del cambio en los valores EC₅₀ <3 para tipranavir, lo que indica una resistencia cruzada limitada entre darunavir y tipranavir. En los estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215, el 34% (64/187) de los sujetos con 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 otros inhibidores de la proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, o saquinavir).

En el estudio TMC114-C214, el 18% (6/33) de las fallas virológicas de darunavir/ritonavir fueron resistentes a los inhibidores de proteasa aprobados amprenavir, atazanavir, lopinavir, y nelfinavir y el 15% (5/33) fueron resistentes a indinavir, saquinavir y tipranavir. La mayoría de las fallas virológicas (83%; 5/6) fueron resistentes a los inhibidores de proteasa en la línea basal.

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 Viroológico 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 los estudios Fase 2b (Estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215) (n=439). Los hallazgos

Handwritten initials 'JS'.

Handwritten signature and stamp: **MARIA EUGENIA GUERRERO**, CO-DIRECTORA TÉCNICA.

1846



fueron confirmados con datos genotípicos y fenotípicos adicionales de los grupos de control de etravirina de los Estudios TMC12-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 IAS (D30N, V32I, L33F, M461/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S, L90M) (ver Tabla 4).

Tabla 4: 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 TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215

	Estudios TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215 <50 copias/mL en la Semana 96 N=439		
# de sustituciones primarias para PI definidas por IAS	General	ENF De Novo	Re-utilizado/ sin ENF
Todas	44% (192/439)	54% (61/112)	40% (131/327)
0 - 4	50% (162/322)	58% (49/85)	48% (113/237)
5	22% (16/74)	47% (9/19)	13% (7/55)
≥ 6	9% (3/32)	17% (1/6)	8% (2/26)

Sustituciones primarias para PI 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 llegaron a la 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 5 se muestran los porcentajes de respuesta evaluados por el fenotipo basal de darunavir. Estos grupos de fenotipo basal se basan en las poblaciones de sujetos seleccionados en los Estudios TMC114-

JANSSEN-Cilag Farm. MARIA EUGENIA CHESNONT
 DIRECTORA GENERAL

46



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 analizada (ARN del VIH-1 < 100.000 copias/mL o ≥ 100.000 copias/mL) y el recuento de células CD4+ (< 200 células/mm³ o ≥ 200 células/mm³). La respuesta virológica se definió como una carga viral confirmada de < 50 copias/ml de ARN del VIH-1. Los análisis incluyeron 689 sujetos en el estudio TMC114-C211 que habían completado las 48 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 (ver Tabla 5). La Tabla 5 compara los caracteres demográficos y basales entre los sujetos tratados con PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día y los sujetos tratados con lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día en el Estudio TMC114-C211.

Tabla 6: Características demográficas de los Sujetos en los Estudios TMC114-C211

	Estudio randomizado TMC114-C211	
	PREZISTA/rtv 800/100 mg dos veces al día + TDF/FTC N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día + TDF/FTC N=346
Características demográficas		
Edad promedio (años) (rango, años)	34 (18-70)	33 (19-68)
Sexo		
Masculino	70%	70%
Femenino	30%	30%
Raza		
Blanca	40%	45%
Negra	23%	21%
Hispánica	23%	22%
Asiática	13%	11%

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

[Handwritten signature]

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CD. DIRECCIÓN TÉCNICA

[Handwritten mark]



Características basales		
Promedio (log ₁₀ copias/mL) de ARN de VIH-1 Plasmático	4,86	4,84
Promedio (células/mm ³) del recuento de Células CD4+ (rango, células/mm ³)	228 (4-750)	218 (2-714)
Porcentaje de Pacientes con Carga Viral Basal ≥ 100000 copias/mL	34%	35%
Porcentaje de pacientes con un Recuento de Células CD4+ Basal < 200 células/mm ³	41%	43%

Los resultados de la Semana 48 para los sujetos tratados con PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día del Estudio TMC114-C211 se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados del tratamiento randomizado a lo largo de la Semana 48 del Estudio TMC114-C211		
	Estudio Randomizado TMC114-C211	
	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	84%	78%
Fallas virológicas	6%	10%
Rebote*	2%	3%

Handwritten signature

LABORATORIO FARMACÉUTICA S.A.

 Dra. MARÍA EUGENIA GUERRERO
 COORDINADORA TÉCNICA



Características basales		
Promedio (log ₁₀ copias/mL) de ARN de VIH-1 Plasmático	4,86	4,84
Promedio (células/mm ³) del recuento de Células CD4+ (rango, células/mm ³)	228 (4-750)	218 (2-714)
Porcentaje de Pacientes con Carga Viral Basal ≥ 100000 copias/mL	34%	35%
Porcentaje de pacientes con un Recuento de Células CD4+ Basal < 200 células/mm ³	41%	43%

Los resultados de la Semana 48 para los sujetos tratados con PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día del Estudio TMC114-C211 se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados del tratamiento randomizado a lo largo de la Semana 48 del Estudio TMC114-C211		
	Estudio Randomizado TMC114-C211	
	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	84%	78%
Fallas virológicas	6%	10%
Rebote*	2%	3%

JG

WISSEN GILG FARMACEUTICA S.A.

 CAROLINA MARÍA EUGENIA GUERRERO
 QUÍMICA TÉCNICA



Nunca supresión†	tuvieron	4%	8%
Muerte o discontinuación debido a eventos adversos		4%	6%
Discontinuación debido a otras razones		7%	6%
<p>N = número total de sujetos con datos</p> <p>*Sujetos con una carga viral confirmada de < 50 copias/mL antes de la Semana 48, pero sin una carga viral confirmada de < 50 copias/mL en la Semana 48</p> <p>† Sujetos que nunca alcanzaron una carga viral confirmada de < 50 copias/mL antes de la Semana 48</p>			

En el estudio TMC114-C211 a lo largo de las 48 semanas de tratamiento, la proporción de sujetos con <400 copias/mL de ARN de VIH-1 en el grupo tratado con PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día en comparación con el grupo tratado con lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día fue de 87,8% y 85,3%, respectivamente. El aumento promedio desde la admisión en los recuentos de células CD4+ fue comparable para ambos grupos de tratamiento (137 células/mm³ y 141 células/mm³ en el grupo tratado con PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día y el grupo tratado con lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día, respectivamente).

La respuesta virológica (<50 copias/mL) según carga viral basal se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8: Estudio TMC114-C211. Respuesta Virológica (<50 copias/mL) según Carga Viral Basal a las 48 semanas

PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día N=343		Lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día N=346		Diferencia de tratamiento
N	Número de respondedores n(%)	N	Número de respondedores n(%)	Diferencia en % de respuesta (IC del 95% de diferencia en % de respuesta)

JANSSEN CILIA (MEXICO) S.A.

CAROL MARIA EUGENIA GUERRERO
COORDINADORA TÉCNICA



46

Carga viral plasmática basal (copias/mL)					
< 100.000	226	194 (86)	226	191 (85)	1,3 (-5; 8)
≥ 100.000	117	93 (80)	120	80 (67)	12,8 (2; 24)

Sujetos con Experiencia en el Tratamiento:

El estudio TMC114-C214 es un ensayo Fase 3, randomizado controlado, abierto, actualmente en curso, 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 regimen 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 TMC114-C214 que habían completado las 48 semanas de tratamiento o que discontinuaron prematuramente. Se equilibraron las características basales y demográficas entre el grupo con PREZISTA /rtv y el grupo de lopinavir/ritonavir (ver Tabla 9). En la Tabla 9 se comparan las características demográficas entre los sujetos en el grupo con PREZISTA /rtv 600/100 mg dos veces al día y los pacientes en el grupo con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces por día en el Estudio TMC114-C214.

Tabla 9: Características Demográficas y Basales de los Sujetos en el Estudio TMC114-C214

	Estudio randomizado TMC114-C214	
	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + OBR N=297
Características Demográficas		
Edad promedio (años)	40	41

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FIRM. MARIA EUGENIA GUERRERO
 CODIFICADORA TÉCNICA

8 4 6



Cantidad Promedio de: Mutaciones PI, Mutaciones NNRTI, Mutaciones NRTI, Asociadas a la Resistencia*	4 1 2	4 1 2
Porcentaje de sujetos con las siguientes Mutaciones Primarias Basales a Inhibidores de Proteasa *:		
≤ 1	78%	80%
2	8%	9%
≥ 3	13%	11%
Cantidad Promedio de ARVs utilizados Previamente†:	4	4
NRTIs	1	1
NNRTIs	1	1
PIs (excluyendo una dosis baja de ritonavir)		
Porcentaje de sujetos Resistentes ‡ a todos los PIs Disponibles§ en la Admisión, excluyendo Darunavir	2%	3%

*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

† Sólo cuentan ARVs, se excluye dosis baja de ritonavir

‡ Sobre la base del fenotipo (Antivirogram™)

§ PIs Comercialmente disponibles al momento del reclutamiento del estudio

Handwritten initials/signature.

JANISSEN-CILAG FARMACIA S.A.

 DR. MARCA FORTI, C. TRUJILLO
 QUININDI, COLOMBIA

En la Tabla 10 se muestran los resultados de la Semana 48 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 TMC114-C214.

Tabla 10: Resultados del Tratamiento Randomizado a la Semana 48 del Estudio TMC114-C214

	Estudio Randomizado TMC114-C214	
	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		
Virológicos ARN del VIH-1 < 400 copias/mL	77%	67%
(ARN del VIH-1 < 50 copias/mL)	(71%)	(60%)
Fallas virológicas	11%	21%
Falta de respuesta inicial *	7%	14%
Rebote†	3%	7%
Discontinuaron debido a falla virológica: Nunca tuvieron supresión ‡	0%	<1%
Muerte o discontinuación a causa de eventos adversos	6%	5%
Discontinuación a causa de otras razones	7%	9%

N= número total de sujetos con datos
 * Sujetos con carga viral \geq 400 copias en la Semana 16
 † Sujetos con una carga viral confirmada de < 400 copias/mL antes de la Semana 48, pero sin una carga viral confirmada de < 400 copias/mL en la Semana 48.
 ‡ Sujetos que nunca alcanzaron una carga viral de < 400 copias/mL confirmada

Handwritten initials/signature


 Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
 DIRECTORA TÉCNICA



antes de la Semana 48.

En el estudio TMC114-C214 a lo largo de 48 semanas de tratamiento, el aumento promedio desde la admisión en recuentos de células CD4+ fue comparable para ambos grupos de tratamiento (88 células/mm³ y 81 células/mm³ en el grupo de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día y el grupo de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día, respectivamente).

Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202.

Los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 son ensayos en curso, Fase 2b, randomizados, controlados, con un alto nivel de resistencia a PI, 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 PI(s), NNRTI(s), y NRTI(s), tuvieron al menos una mutación primaria de PI (D30N, M46I/L, G48V, I50LV, V82A/F/S/T, I84V, L90M) en el screening y estaban siendo tratados con un régimen estable que contiene PI durante al menos 8 semanas previas al screening. La randomización se estratificó por la cantidad de mutaciones de PI, carga viral en el screening 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 PI(s) seleccionado por el investigador más un OBR. Previo a la randomización, el investigador seleccionó PI(s) y OBR sobre la base del análisis de la resistencia genotípica y previo a la historia AVR. El OBR consistió en al menos 2 NRTIs con o sin enfuvirtida. Los PIs seleccionados en el grupo de control incluyeron: lopinavir/ritonavir en el 36%, (fos)amprenavir en el 34%, saquinavir en el 35% y atazanavir en el 17%; el 98% de los pacientes de control recibieron un régimen de PI con ritonavir reforzado, entre los cuales el 23% de los pacientes de control utilizaron PIs doblemente reforzados. Aproximadamente el 47% de los pacientes utilizó enfuvirtida y el 35% del uso fue en pacientes sin experiencia con ENF. 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 TMC114-C213 y TMC114-C202, se equilibraron las características basales y demográficas entre el grupo con PREZISTA/rtv y el brazo comparador con PI (ver Tabla 11). En la Tabla 11 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 PI en el análisis agrupado de los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202.

Tabla 11: Características demográficas y basales de los Sujetos en los

JANSEN-CILAG FARMACIA S.A.

Firma: MARÍA EUGENIA GILMORE
CO-DIRECTORA TÉCNICA

17846



Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 (análisis Agrupados)		
	Estudios randomizados TMC114-C213 y TMC114-C202	
	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		
Masculino	89%	88%
Femenino	11%	12%
Raza		
Blanca	81%	73%
Negra	10%	15%
Hispánica	7%	8%
Características Basales		
ARN de VIH-1 Plasmático Basal Promedio (log ₁₀ copias/mL)	4,61	4,49
Recuento de Células CD4+ Basales Promedio (células/mm ³) (rango, células/mm ³)	153 (3-776)	163 (3-1274)
Porcentaje de Pacientes con Carga Viral Basal > 100000 copias/mL	24%	29%
Porcentaje de pacientes con un Recuento de Células CD4+ Basal < 200 células/mm ³	67%	58%

[Handwritten signature]

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
[Handwritten signature]
 MARIA EUGENIA GUERRERO
 CO-DIRECTORA TECNICA

1846



Veces de cambio promedio de Darunavir	4,3	3,3
Cantidad Promedio de: Mutaciones P1, 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 PIs 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™)		

JANSSEN-CILAG FARMACIA S.A.
Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTOR GENERAL

‡ Pls Comercialmente disponibles al momento del reclutamiento del estudio

En la Tabla 12 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 de los Estudios agrupados TMC114-C213 y TMC114-C202.

Tabla 12 Resultados del tratamiento randomizado a lo largo de la Semana 96 de los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 (Análisis agrupados)

	Estudios Randomizados TMC114-C213 y TMC114-C202	
	PREZISTA/rtv 600 mg dos veces al día + OBR N=131	PI 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

JANSSEN-CILAG FARMACIA

Farm. MARIA EUGENIA RIVERA
CO-DIRECTORA

Handwritten initials



11/6 4 7

‡Sujetos que nunca alcanzaron una caída en la carga viral de $1 \log_{10}$ confirmada antes de la Semana 96

En los estudios agrupados TMC114-C213 y TMC114C202 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 PI fue de 55,0% y 14,5%, respectivamente. Asimismo, los cambios medios en el ARN del VIH-1 plasmático desde la admisión fueron $-1,69 \log_{10}$ copias/mL en el grupo que recibió PREZISTA/RTV 600/100 mg dos veces al día y $-0,37 \log_{10}$ copias/mL para el grupo comparador con PI. 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/mm^3) que en el grupo comparador con PI (17 células/mm^3).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos sin experiencia en el tratamiento: La dosis oral recomendada de los comprimidos de PREZISTA es de 800 mg (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: La dosis oral recomendada de los comprimidos de PREZISTA es de 600 mg (dos comprimidos de 300 mg) ingeridos con ritonavir 100 mg dos veces al día y con alimentos. El tipo de alimento no afecta la exposición al darunavir.

Pacientes pediátricos: La seguridad y la eficacia de PREZISTA en pacientes pediátricos no se han establecido (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones especiales, Pacientes pediátricos).

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, Farmacocinética en adultos, Poblaciones especiales, Trastorno)

JANSSEN-CILAG FARMACIA T. S.A. DE C.V.

Farm. MARIA GUERRA DE JANSSEN
CO-DIRECTORA GENERAL

481



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 13 (ver también PRECAUCIONES, *Interacciones Medicamentosas*, Tabla 14).

Tabla 13: Drogas que están Contraindicadas con PREZISTA /rtv		
Clase de Droga:	Drogas dentro de la Clase que están contraindicadas con PREZISTA/rtv	Comentario Clínico
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.
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

Handwritten initials/signature.

JANSSEN-CILAG FARMACIA S.A.
 Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
 C. Independencia, 1800000

7 3 4 6



		benzodicepinas. 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 6: 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.
Antimicobacteriano:	Rifampina	Rifampina es un potente inductor del metabolismo del CYP450. PREZISTA/rtv no debe ser utilizado en combinación con

A=H

[Handwritten Signature]
Farm. MARIA ESTHER...
Mesa de Entradas

1 8 4 6



		rifampina, ya que puede producir significativas disminuciones en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA.
--	--	---

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 para 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.

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,

JANISSEN LILAS
Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA



10748

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.

Rash Cutáneo:

Durante el desarrollo de ensayos clínicos (n= 3.063), han sido reportadas en el 0.4% de los pacientes, severas reacciones de la piel, que pueden ser acompañadas con fiebre y/o elevación de las transaminasas

El Síndrome de Stevens-Johnson há sido reportado con muy poca frecuencia (<0,1%).

Durante experiencia posterior a la comercialización necrolisis epidérmica tóxica se ha reportado muy raramente(0.01%)

El tratamiento con **PREZISTA** /rtv deberá discontinuarse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas severos de la piel

Esto puede incluir, al malestar general, fatiga, los dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia, y no solo limitarse a la erupción severa o erupción acompañada con fiebre.

Rash cutáneo (en todos los grados, sin importar la causalidad) ocurrió en 10.3% de los pacientes tratados con **PREZISTA**. La erupción fue sobre todo de suave a moderada, a menudo ocurriendo en el plazo de las primeras cuatro semanas del tratamiento y resolviéndose con la dosificación continua. La discontinuación debido rash en los pacientes que usaban **PREZISTA**/rtv fue 0.5%.

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

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA CASTRILLON
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Interacciones Medicamentosas:

Ver Tabla 13 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 14 para interacciones droga-droga establecidas y otras potencialmente significativas [ver *Interacciones Medicamentosas*],

Diabetes Mellitus / Hiperglucemia:

Se ha informado un nuevo comienzo 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.

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.

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 de Reconstitución Inmune:

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o asintomáticas (tales como el complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y tratamiento adicionales.

JANSSEN-CILAG FARMACIA S.A. SUCURSAL S.A.
Farm. MARIA EUGENIA GONZALEZ S.A.
C/Proteasa, 11-12

1346



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.

Información para los pacientes: Se incluye en la etiqueta del frasco y envase del producto un enunciado para los pacientes y médicos:

ATENCIÓN: Infórmese acerca de los medicamentos que no se deben tomar con PREZISTA /rtv.

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 efectos a largo plazo de **PREZISTA** se desconocen hasta el momento. Se debe informar a los pacientes que actualmente no hay datos que demuestren que la terapia con **PREZISTA** pueda reducir el riesgo de transmisión del VIH a otros.

Se debe informar a los pacientes que las disminuciones prolongadas del ARN del VIH en plasma se han asociado a la reducción del riesgo de progresión del SIDA y la muerte. Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico mientras tomen **PREZISTA**

Se debe advertir a los pacientes que tomen **PREZISTA** y ritonavir (**RITONAVIR**) con la comida todos los días, según prescripción. El tipo de comida no afecta la exposición a **PREZISTA**. 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. 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

FARM. MARIA EUGENIA GUERRERO
COORDINADORA TECNICA

1846



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®) en otro momento.

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.

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 ADVERTENCIAS)

Tanto **PREZISTA**® como así también ritonavir son inhibidores de CYP3A. La co-administración de **PREZISTA**® y ritonavir con productos medicinales metabolizados principalmente por CYP3A puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichos productos medicinales, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y eventos adversos (Ver Tablas 14 y 15).

En la Tabla 14 se incluyen las drogas contraindicadas y que no se recomiendan para la co-administración 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 14: Drogas que No se deben Administrar con PREZISTA®/rtv	
Clase de Droga: Nombre de la Droga	Comentario Clínico
Anticonvulsivantes: Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Fenobarbital, fenitoína y carbamazepina son inductores de las enzimas del CYP450. PREZISTA ®/rtv no debe utilizarse en combinación con estos medicamentos, ya que su co-administración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA ®.
Antihistamínicos: Astemizol Terfenadina	Se CONTRAINDICA debido al potencial de reacciones serias o que amenazan la vida, tales como arritmias cardíacas.
Antimicobacteriano: Rifampicina	Rifampicina es un potente inductor del metabolismo del CYP450. PREZISTA ®/rtv no debe ser utilizado en

ASA

Farm. MARIA EUGENIA...
COLUMBIANA...



91878

	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®.
Derivados ergot: Dihidroergotamina, Ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Se CONTRAINDICA debido a las 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.
Agente para la Motilidad Gastrointestinal: cisaprida	Se CONTRAINDICA debido al potencial de reacciones serias o que amenazan la vida, tales como arritmias cardíacas.
Productos herbáceos: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	PREZISTA®/rtv no debe utilizarse concomitantemente con 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 para PREZISTA®.
Inhibidores de la reductasa HMG-CoA: Lovastatina Simvastatina	Potencial de reacciones serias tales como riesgo de miopatía incluso rabiomíolisis. Para la dosificación recomendada de atorvastatina y pravastatina, ver la Tabla 11: 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.
Neurolépticos: Pimozida	Se CONTRAINDICA debido al potencial de reacciones serias o que amenazan la vida, tales como arritmias cardíacas.
Sedantes/Hipnóticos Midazolam, Triazolam	Se CONTRAINDICA debido al potencial de reacciones serias o que amenazan la vida, tales como aumento de la sedación o depresión respiratoria.

Tabla 15: 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 4 y 5)

Clase de Droga Concomitante: Nombre de la Droga	Efecto sobre la Concentración de Darunavir o la Droga Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales-VIH: Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa		
Efavirenz	↓ darunavir	La co-administración de darunavir/rtv y

ASB

Farm. MARIA ELENA...
CO-DIRECTORA...
FARMACIA...



	↑ efavirenz	efavirenz disminuyó el AUC de darunavir en 13% y la C _{min} en 31%. El AUC de efavirenz aumentó en 21% y la C _{min} aumentó en 17%. La importancia clínica no se ha establecido. La combinación de PREZISTA®/rtv y efavirenz debe emplearse con precaución.
Nevirapina	↔ darunavir ↑ nevirapina	PREZISTA®/rtv y nevirapina se pueden co-administrar sin ningún ajuste de la dosis.
Agentes Antivirales-VIH: Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa		
Didanosina		Se recomienda que la didanosina se administre con el estómago vacío. Por lo tanto, la didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas después que PREZISTA®/rtv (que se administran con los alimentos)
Tenofovir Disoproxil Fumarato	↔ darunavir ↑ tenofovir	PREZISTA®/rtv y tenofovir disoproxil fumarato se pueden co-administrar sin ningún ajuste de la dosis.
Agentes Antivirales-VIH: Inhibidores de la Proteasa VIH-(PIs)		
Atazanavir (El régimen de referencia para atazanavir fue atazanavir/ ritonavir 300/100 mg una vez al día)	↔ darunavir ↔ atazanavir	PREZISTA®/rtv y atazanavir (300 mg una vez al día) se pueden co-administrar.
Indinavir (El régimen de referencia para indinavir fue indinavir/ ritonavir 800/ 100 mg dos veces al día.)	↑ darunavir ↑ indinavir	La dosis apropiada de indinavir en la combinación con PREZISTA®/ rtv no se ha establecido.
Lopinavir/ ritonavir	↓ darunavir ↑ lopinavir.	Debido a la disminución en la exposición (AUC) de darunavir del 53%, las dosis apropiadas de la combinación no se han establecido. Por lo tanto, no se recomienda co-administrar lopinavir/ritonavir y PREZISTA®, con o sin bajas dosis adicionales de ritonavir.

Handwritten initials/signature.

JANSSEN
Farm. MARIA EUGENIA PEREZ
CO-DIRECTOR GENERAL



Saquinavir	↓ darunavir ↔ saquinavir	Debido a la disminución en la exposición (AUC) de darunavir del 26%, 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.
Antagonista CCR5		
Maraviroc	↔ darunavir ↑ maraviroc	<p>Cuando se utiliza en combinación con PREZISTA® /rtv, la dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces por día</p> <p>Un ensayo de interacción entre PREZISTA®/rtv (600/100 mg b.i.d.) y maraviroc (150 mg b.i.d.) demostró que en presencia de PREZISTA®/rtv, la exposición de maraviroc aumentó en un 305%. No hubo un efecto aparente de maraviroc sobre la exposición de darunavir/ritonavir</p>
Otros agentes		
Antiarrítmicos: bepridil, lidocaína (sistémica), quinidina, amiodarona	↑ Antiarrítmicos	<p>Las concentraciones de Bepridil, lidocaína, quinidina, y amiodarona se pueden aumentar cuando se co-administran con PREZISTA®/ rtv.</p> <p>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.</p>
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.

JANSSEN-CILAG FARMACIA S.A. SUCURSAL
 Farm. MARA ESTRELLA SUCURSAL
 CO-DIRECTOR GENERAL



Antidepresivo: trazodona	↑ Trazodon	<p>Las aplicaciones concomitantes del trazodon y de PREZISTA®/rtv pueden aumentar las las concentraciones plasmáticas del trazodon.</p> <p>Los eventos adversos de náuseas, vértigos, hipotensión y síncope se han observado después de la co-administración de trazodon y ritonavir. Si trazodon se utiliza con un inhibidor de CYP3A tal como PREZISTA®/rtv, la combinación se debe utilizar con precaución y se debe considerar bajar la dosis del trazodon.</p>
Antiinfeccioso: claritromicina	↑ claritromicina	<p>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:</p> <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%.
Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ Ketoconazol ↑ darunavir ↑ Itraconazol (no estudiado) ↓ voriconazol (no estudiado)	<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</p>

JANSSEN CILAB FARM
 Farm. MARIA EUGENIA
 CO. DIRECC. TEL. 011-4711-1111

1846



		los 200 mg. Las concentraciones plasmáticas de voriconazole pueden disminuir en presencia de darunavir/ritonavir La administración de voriconazol con ritonavir (mg 100 dos veces al día) disminuyó el AUC del voriconazol en un promedio del 39%. 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.
Antimicobacteriano: rifabutina	↑ Rifabutina ↓ darunavir	Rifabutina es un inductor y sustrato de las enzimas CYP450. Las aplicaciones concomitantes del rifabutin y darunavir en presencia de ritonavir se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de rifabutina y disminuya las concentraciones plasmáticas del darunavir. Cuando se indica, se recomienda administrar rifabutina a en una dosificación de 150 mg día por medio, una vez al día, cuando se co-administra con PREZISTA®/ rtv.
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.

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
Farm. MARIA EUGENIA G. FERRERO
CUBIQUEROS 1000 TEL. 011-4780

1876



<p>Corticosteroide: dexametasona fluticasona</p>	<p>↓ darunavir ↑ fluticasona propionato</p>	<p>Utilizar con precaución. 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®.</p> <p>El uso concomitante de fluticasona inhalada y PREZISTA®/ rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fluticasona</p> <p>Se deben considerar alternativas, particularmente para el uso a largo plazo.</p>
<p>Inhibidores de la Reductasa de HMG-CoA: atorvastatina pravastatina</p>	<p>↑ Atorvastatina ↑ Pravastatina</p>	<p>Cuando la atorvastatina y PREZISTA®/ rtv se co-administran, se recomienda comenzar con la dosis más baja posible de atorvastatina con monitoreo cuidadoso. Un aumento gradual de la dosis de atorvastatina se puede considerar en base a la respuesta clínica.</p> <p>Cuando PREZISTA®/rtv fue administrado con pravastatina, el aumento medio en AUC de pravastatina fue del 81%. Sin embargo, el AUC de pravastatina aumentó hasta cinco veces en algunos sujetos. El mecanismo de interacción se desconoce.</p>
<p>Antagonistas de los Receptores H2 e Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, ranitidina</p>	<p>↔ darunavir</p>	<p>PREZISTA®/rtv se puede co-administrar con los antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones sin ningún ajuste de dosis.</p>

Handwritten initials/signature

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA SA.
Handwritten signature
 Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
 COORDINADORA TECNICA

1876



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.
Agentes opiáceos: Buprenorfina/Naloxona	↔ Buprenorfina	La exposición a la Buprenorfina no es afectada cuando se co-administra con Prezista/rtv. La exposición al metabolito activo, Norbuprenorfina, aumenta 46%. No es necesario un ajuste de dosis. Se recomienda monitoreo clínico cuando ambos son administrados simultáneamente.
Analgesia narcótica: metadona	↓ metadona	Cuando la metadona se co-administra con PREZISTA®/rtv, se deben monitorear los pacientes para determinar si hay síndrome de abstinencia de opiáceos, ya que se conoce que el ritonavir induce el metabolismo de la metadona, conduciendo a una disminución de sus concentraciones plasmáticas. Un aumento de la dosificación de la metadona se puede considerar de acuerdo con la respuesta clínica.
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 deben usar medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se co-administran anticonceptivos basados en estrógeno con PREZISTA®/ rtv.

[Handwritten initials]

JANSSEN-CILAG FARMACIA S.A. de C.V.
 Farm. MEXICO, BOLEENIA y GUERRERO
 DIRECCION GENERAL

7846



<p>Inhibidores de PDE-5: sildenafil, vardenafil, tadalafil</p>	<p>↑ Inhibidores de PDE-5</p>	<p>El uso concomitante de los inhibidores de PDE-5 con PREZISTA®/ rtv se debe hacer con precaución. Si se requiere el uso concomitante de PREZISTA®/ rtv con sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda que la dosis única de sildenafil no debe exceder los 25 mg en 48 horas, la dosis única de vardenafil no debe exceder los 2,5 mg en 72 horas, o la dosis única de tadalafil no debe exceder los 10 mg en 72 horas.</p>
<p>Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (SSRIs): sertralina, paroxetina</p>	<p>↔ darunavir ↓ sertralina ↓ paroxetina</p>	<p>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.</p>

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

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis: Los estudios a largo plazo de carcinogenicidad del darunavir en roedores no se han completado. Darunavir, sin embargo, dio resultados negativos en el análisis de la mutación inversa de Ames *in vitro* y en el análisis de aberración cromosómica *in vitro* en

Handwritten signature/initials

JANSEN
Handwritten signature
Farm. MIPSA EUGENIO...
DIRECCIÓN...

1846



los linfocitos humanos, probados en ausencia y presencia del sistema de activación metabólica. Darunavir no induce daño cromosómico en la prueba del micronúcleo en ratones *in vivo*.

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.

Uso en Poblaciones Específicas

Utilizar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Lactancia: Se debe informar a las madres a que no amamenten debido a la transmisión potencial del virus del VIH y a las potenciales reacciones adversas graves en los niños durante el período de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

La evaluación de seguridad se basa en todos los datos de seguridad de los estudios de fase 2b (estudios TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215 y TMC114-C208) y de los estudios de fase 3 (TMC114-C211, TMC114-C214, TMC114-C209, DUET-1 (TMC125-C206) y DUET 2 (TMC125-C216), informados para PREZISTA/rtv sobre un total de 3063 pacientes.

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

Pacientes adultos sin experiencia en tratamiento antirretroviral

Estudio TMC114-C211.

La evaluación de la seguridad se basa en todos los datos de seguridad procedentes del ensayo de fase 3 TMC114-C211 que comparan PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día en 689 pacientes adultos infectados con VIH-1 sin experiencia en tratamiento antirretroviral. La exposición total media de los pacientes en el grupo de PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez por día y en el grupo de lopinavir/rtv 800/200 mg por día fue de 54,8 y 53,3 semanas respectivamente.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día fueron de carácter leve. Las reacciones adversas más frecuentes a PREZISTA/rtv ($\geq 5\%$) de intensidad al menos moderada (\geq grado 2) fueron diarrea y cefalea. El 2% de los sujetos en el grupo de PREZISTA/rtv discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas.

En la Tabla 16 se indican las reacciones adversas a PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día de intensidad al menos moderada (\geq Grado 2) en pacientes adultos infectados con VIH-1 sin experiencia en el tratamiento antirretroviral:

AS

JANSSEN-CILAG FARMACIA S.A.
Farm. MARIA EUGENIA SUZUKI
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Tabla 16: Reacciones adversas a PREZISTA/rtv 800/100 mg al día de intensidad al menos moderada (\geq Grado 2) en pacientes adultos infectados con VIH-1 sin experiencia en tratamiento antirretroviral

	Estudio Randomizado TMC114C-211	
Clase de sistema orgánico, Término Preferido, %	PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC N=343	lopinavir/rtv 800/200 mg una vez al día + TDF/FTC N=346
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	4%	5%
Pancreatitis aguda	<1%	<1%
Diarrea	6%	13%
Dispepsia	<1%	0%
Flatulencia	<1%	<1%
Náuseas	3%	3%
Vómitos	2%	3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Astenia	<1%	0%
Fatiga	<1%	2%
Trastornos hepatobiliares		
Hepatitis aguda (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad)	<1%	<1%
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Anorexia	1%	<1%

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

Firm. MARIA ELENA PUECO P.
COORDINADORA TÉCNICA

1 8 4 6



Diabetes mellitus	<1%	<1%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Mialgia	<1%	<1%
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	5%	4%
Trastornos psiquiátricos		
Sueños anormales	<1%	<1%
Trastornos epidérmicos y de los tejidos subcutáneos		
Angioedema	0.3%	0%
Prurito	<1%	<1%
Eritema	2%	4%
Síndrome de Stevens-Johnson	<1%	0%
Urticaria	0.9%	3%

N= número total de sujetos por grupo de tratamiento

TDF = Tenofovir disoproxil fumarato

FTC = emtricitabina

* No se incluyen anomalías de laboratorio notificadas como reacciones adversas al medicamento

ANISSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

191845



Anormalidades de laboratorio:

Los porcentajes de los pacientes adultos infectados con VIH-1 sin experiencia en tratamiento antirretroviral tratados con **PREZISTA** / rtv 800/100 mg una vez al día con anomalías de laboratorio de grado 2 a 4 se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17: Anomalías de laboratorio de grado 2 a 4 observadas en pacientes adultos infectados con VIH-1 sin experiencia en tratamiento antirretroviral*

		Estudio Randomizado		
		TMC114-C211		
Parámetro de laboratorio	Límite	PREZISTA/rtv 800/100 mg al día + TDF/FTC N=343	lopinavir/rtv 800/200 mg al día + TDF/FTC N=346	
Bioquímica				
ALT				
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x ULN	5%	5%	
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x ULN	3%	2%	
Grado 4	> 10,0 x ULN	<1%	3%	
AST				
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x ULN	6%	6%	
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x ULN	3%	2%	
Grado 4	> 10,0 x ULN	<1%	2%	
ALP				
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x ULN	1%	<1%	

Handwritten signature/initials

JANSSEN-CILAG FARMACIA S.A.
Handwritten signature
 Farm. MARIA EUGENIA LEFEBREAU
 C.O. BARRIO DE LA TRINIDAD 2000

1846



Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x ULN	0%	<1%
Grado 4	> 10,0 x ULN	0%	0%
Hiperbilirubinemia			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,5 x ULN	1%	3%
Grado 3	> 2,5 a ≤ 5,0 x ULN	0%	<1%
Grado 4	> 5,0 x ULN	0%	0%
Triglicéridos			
Grado 2	5,65 – 8,48 mmol/L 500-750 mg/dL	2%	6%
Grado 3	8,49-13,56 mmol/L	1%	4%
Grado 4	751-1200 mg/dl >13,56 mmol/L > 1200 mg/dl	<1%	<1%
Colesterol total			
Grado 2	6,20-7,77 mmol/L 240-300 mg/dl	12%	19%
Grado 3	>7,77 mmol/L > 300 mg/dl	1%	4%
Colesterol LDL			
Grado 2	4,13-4,90 mmol/L 160-190 mg/dl	11%	6%
Grado 3	≥ 4,91 mmol/L ≥ 191 mg/dl	2%	4%

ANISSEN CILAG FARMACEUTICALS

Farm: MARIA EUGENIA RUBIN DE
CALLE BARRIO DE LOS REYES

1846



Niveles altos de glucosa			
Grado 2	6,95-13,88 mmol/L 126-250 mg/dl	6%	7%
Grado 3	13,89-27,75 mmol/L 251-500 mg/dl	<1%	0%
Grado 4	>27,75 mmol/L > 500 mg/dl	0%	0%
Lipasa pancreática			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 3,0 x ULN	2%	<1%
Grado 3	> 3,0 a ≤ 5,0 x ULN	<1%	<1%
Grado 4	> 5,0 x ULN	0%	<1%
Amilasa pancreática			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,0 x ULN > 2,0 a ≤ 5,0 x ULN	4,1% 2,6%	1,7% 2,6%
Grado 3	> 5,0 x ULN	0%	0,6%
Grado 4			

N= número total de sujetos por grupo de tratamiento

TDF = Tenofovir disoproxil fumarato

FTC = emtricitabina

* Los datos de grado 4 no son aplicables a la escala de graduación de la División de SIDA

WISSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.

Farm. MARIA GUERRA GUERRERO
COORDINADORA TÉCNICA

Pacientes adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral:

Estudio TMC114-C214.

La evaluación de la seguridad se basa en todos los datos de seguridad procedentes del ensayo de fase 3 TMC114-C214 que compara PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en 595 pacientes adultos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral. La exposición total media de los pacientes en el grupo de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces por día y en el grupo de lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces por día fue de 53,5 y 51,5 semanas, respectivamente.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces por día fueron de carácter leve. Las reacciones adversas más frecuentes a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces por día ($\geq 5\%$) de intensidad al menos moderada (\geq grado 2) fueron diarrea, náuseas, rash y dolor abdominal. El 3,7% de los pacientes en el grupo de PREZISTA/rtv interrumpió el tratamiento debido a las reacciones adversas.

En la Tabla 4 se indican las reacciones adversas a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día de intensidad al menos moderada (\geq grado 2) en pacientes adultos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral:

Las reacciones adversas adicionales identificadas en estudios clínicos, que se produjeron en menos del 1% de los pacientes, se enumeran a continuación por sistema corporal:

Tabla 18: Reacciones adversas a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día* de intensidad al menos moderada (\geq Grado 2) en pacientes adultos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral

	Estudio Randomizado TMC114-C214	
Categoría de sistema orgánico, Término preferido,	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día +	lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces al día +

JANSSEN-CILAG

 MARIA EUGENIA QUEBRADO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



11845

%	TBO N=298	TBO N=297
Trastornos gastrointestinales		
Distensión abdominal	2%	<1%
Dolor abdominal	5%	2%
Diarrea	12%	18%
Dispepsia	2%	<1%
Flatulencia	<1%	1%
Náuseas	7%	6%
Vómitos	4%	3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Astenia	3%	1%
Fatiga	1%	1%
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Anorexia	1%	2%
Diabetes mellitus	<1%	0%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Mialgia	1%	1%
Urticaria	0.3%	0%
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	2%	3%
Trastornos psiquiátricos		

RISSEN DILLO FARMACUTICA SA

[Handwritten signature]

Car. MARIA ELISABETH GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

[Handwritten signature]



Sueños anormales	<1%	0%
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Prurito	<1%	1%
Rash	6%	3%

N= número total de sujetos por grupo de tratamiento

TBO = Tratamiento de base optimizado

* No se incluyen anomalías de laboratorio notificadas como reacciones adversas al medicamento

Anomalías de laboratorio.

Los porcentajes de pacientes adultos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral tratados con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día con anomalías de laboratorio de Grado 2 a 4, consideradas reacciones adversas, se muestran en la Tabla 19:

Tabla 19: Anomalías de laboratorio de Grado 2 a 4 observadas en pacientes adultos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral*

		Estudio Randomizado TMC-114-C214	
Parámetro de laboratorio, Término preferido %	Límite	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + TBO N=298	lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces al día + TBO N=297
Bioquímica			
ALT			
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x ULN	6%	5%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x ULN	2%	2%
Grado 4	> 10,0 x ULN	1%	2%

SEN CILAG FARMACIA
Farm. MARIA EUGENIA
C/ DIRECTOR

JCS

1846



AST			
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x ULN	4%	6%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x ULN	2%	2%
Grado 4	> 10,0 x ULN	<1%	2%
ALP			
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x ULN	<1%	0%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x ULN	<1%	<1%
Grado 4	> 10,0 x ULN	0%	0%
Hiperbilirubinemia			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,5 x ULN	0%	1%
Grado 3	> 2,5 a ≤ 5,0 x ULN	<1%	0%
Grado 4	> 5,0 x ULN	<1%	0%
Triglicéridos			
Grado 2	5,65-8,48 mmol/L 500-750 mg/dl	11%	11%
Grado 3	8,49-13,56 mmol/L 751-1200 mg/dl	7%	9%
Grado 4	>13,56 mmol/L > 1200 mg/dl	2%	5%
Colesterol total			
Grado 2	6,20-7,77 mmol/L 240-300 mg/dl	24%	19%
Grado 3	>7,77 mmol/L	8%	11%

PARISSE 11% AG FARMACIA

Farm. MARIA ENIGONIA



	> 300 mg/dl		
Colesterol LDL			
Grado 2	4,13-4,90 mmol/L 160-190 mg/dl	13%	11%
Grado 3	>7,77 mmol/L ≥ 191 mg/dl	7%	8%
Niveles altos de glucosa			
Grado 2	6,95-13,88 mmol/L 126-250 mg/dl	8%	9%
Grado 3	13,89-27,75 mmol/L 251-500 mg/dl	<1%	<1%
Grado 4	>27,75 mmol/L > 500 mg/dl	<1%	0%
Lipasa pancreática			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 3,0 x ULN	2%	4%
Grado 3	> 3,0 a ≤ 5,0 x ULN	2%	<1%
Grado 4	> 5,0 x ULN	<1%	0%
Amilasa pancreática			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,0 x ULN	6%	6%
Grado 3	> 2,0 a ≤ 5,0 x ULN	6%	3%
Grado 4	> 5,0 x ULN	0%	0%

N= número total de sujetos por grupo de tratamiento

TBO = Tratamiento de base optimizado

BRUNSEN CILAG FARMACIA S.A.S.

 Farm. MATRÍA EUGENIA GUERRERO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

* Los datos de grado 4 no son aplicables a la escala de graduación de la División de SIDA

Reacciones adversas serias:

Las siguientes reacciones adversas serias de intensidad al menos moderada (\geq Grado 2) ocurrieron con PREZISTA/rtv en los estudios Fase 2b (Estudios TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215, y TMC114-C208) y estudios Fase 3 (TMC114-C211, TMC114-C214, TMC114-C209, DUET-1 (TMC125-C206) y DUET-2 (TMC125-C216) : 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.

Reacciones adversas adicionales a PREZISTA/rtv identificadas en otros ensayos clínicos:

En los estudios TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215, TMC114-C208, TMC114-C209, DUET-1, y DUET-2, la única reacción adversa adicional de interés fue la lipodistrofia.

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 (5.2)*]. La exposición farmacocinética en los sujetos co-infectados fue comparable con la de los sujetos sin co-infección.

Experiencia Post-Marketing:

Los siguientes eventos han sido identificados durante el uso post-marketing de PREZISTA. Debido a que estos eventos se informan de manera voluntaria de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Con poca frecuencia, se han informado eventos de hipersensibilidad (incluyendo edema facial) y rhabdomiólisis (asociado con la co-administración de inhibidores de la reductasa HMG-CoA y PREZISTA)



JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA CORDERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

1846



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 unida a la proteína, 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) 300 mg se suministran como comprimidos recubiertos anaranjados, con forma ovalada, revestidos con película que contienen darunavir etanolado equivalente a 300 mg de darunavir por comprimido. Cada comprimido está grabado con "300" en una cara y "TMC114" en la otra cara.

Los comprimidos de **PREZISTA**® 300 mg están envasados en frascos conteniendo 120 comprimidos.

Los comprimidos de **PREZISTA**® (darunavir) 400 mg se suministran como comprimidos recubiertos anaranjado claro, con forma ovalada, revestidos con película que contienen darunavir etanolado equivalente a 400 mg de darunavir por comprimido. Cada comprimido está grabado con "400" en una cara y "TMC" en la otra cara.


Los comprimidos de **PREZISTA**® 400 mg están envasados en frascos conteniendo 60 comprimidos.

JANSSEN-CILAG FARMACIA S.A.

Farm. MAPÍA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

1846



Los comprimidos de PREZISTA® (darunavir) 600 mg se suministran como comprimidos recubiertos anaranjado, con forma ovalada, revestidos con película que contienen darunavir etanolado equivalente a 600 mg de darunavir por comprimido. Cada comprimido está grabado con "600" en una cara y "  " (logo de Tibotec) en la otra cara.

Los comprimidos de PREZISTA® 600 mg están envasados en frascos conteniendo 60 comprimidos.

ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 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

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Elaborado en Janssen Ortho LLC

State Road 933 KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo,

PUERTO RICO 00778

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., bajo licencia de Tibotec Pharmaceuticals Limited

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

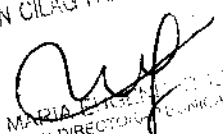
ARGENTINA

Centro de Documentación y Servicios Janssen-Cilag : (011) 4789-7270 o desde el interior

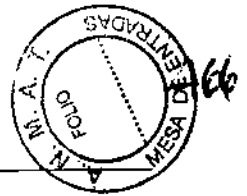
0-800-888-5267

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: / /

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
Farm. MARIA TERESA...
CO-DIRECTOR...


1846



PROYECTO DE RÓTULO

PREZISTA™

DARUNAVIR

Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

PRESENTACIÓN

Fascos conteniendo 60 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir 400 mg

(correspondiente a 433,64 mg
de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido:

Mezcla 369,53 mg (Celulosa microcristalina 98 % P/P,
Dióxido de Silicio coloidal 2% P/P), Crospovidona 16,67
mg, Dióxido de Silicio coloidal 7.59 mg, Estearato de
magnesio 6.17 mg.

Recubrimiento del
comprimido:

Opadry II Naranja 85F13962 (Polivinil alcohol-
parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio,
Talco, FD&C Amarillo # 6) 33.34 mg

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto interno.

Fecha de vencimiento:

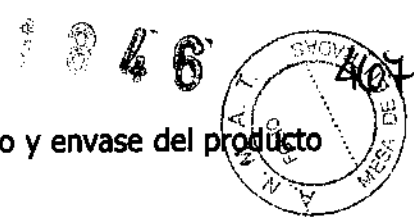
Lote Nº

ALMACENAMIENTO

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

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARM EUGENIA GUERRERO
CC-DIRECTORA TÉCNICA



Información para los pacientes: Se incluye en la etiqueta del frasco y envase del producto un enunciado para los pacientes y médicos:

ATENCIÓN: Infórmese acerca de los medicamentos que no se deben tomar con PREZISTA /rtv.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.448

Director Técnico: Miguel A. Larroca
Elaborado en Janssen Ortho LLC
State Road 933 KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo,
PUERTO RICO 00778

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., bajo licencia de Tibotec Pharmaceuticals Limited

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires
ARGENTINA

Centro de Documentación y Servicios Janssen-Cilag : (011) 4789-7270 o desde el interior 0-800-888-5267

® Marca Registrada



JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Fam. MARIA EUGENIA GUERRERO
COORDINADORA TÉCNICA