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

DISPOSICIÓN Nº 1018

BUENOS AIRES, 08 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020.501-10-7 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 las nuevas concentraciones de 75mg y 150mg, forma farmacéutica: comprimidos recubiertos, para la especialidad medicinal denominada: PREZISTA / DARUNAVIR, inscripta 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 USA, 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 de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 495 y 496 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 Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 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 MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEÚTICA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas

concentraciones de 75mg y 150mg, en su forma farmacéutica: comprimidos recubiertos para la especialidad medicinal denominada: PREZISTA / DARUNAVIR; inscripta bajo el Certificado Nº 53.448.

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

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 483 a 494 y prospectos de fojas 301 a 474, a desglosar fojas 483 a 484, 489 a 490 y de fojas 301 a 358.

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

ARTICULO 5º.- Inscríbanse las nuevas concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- 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

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

DISPOSICIÓN Nº 1018

Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados.

Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº: 1-0047-0000-020.501-10-7

DISPOSICION Nº: 1018

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
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 Nº.....1018....., a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53.448 las nuevas concentraciones, solicitadas por la firma JANSSEN CILAG FARMACEÚTICA S.A.; para la especialidad medicinal denominada PREZISTA / DARUNAVIR, otorgada según Disposición Nº , 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: DURANAVIR COADMINISTRADO CON 100mg DE RITONAVIR Y CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV). ESTA INDICACIÓN SE BASA SOBRE EL ANÁLISIS DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ARN DEL HIV Y DEL RECUENTO DE LAS CELULAS CD4+ APARTIR DE 2 ENSAYOS CONTROLADOS FASE 3 DE 48

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: DARUNAVIR, ETANOLATO 75mg.

Excipientes: Núcleo: mezcla (celulosa microcristalina 98% P/P 69,28mg, Sílice coloidal anhidro 2% P/P 1,42mg) 70,70mg, crospovidona 3,13mg, estearato de magnesio 1,16mg, Recubrimiento: Opadry II blanco 85F18422 (polivinil alcohol – parcialmente hidrolizado, PEG 3350, dióxido de titanio (E171), talco) 6,25mg.

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

Origen del producto: SINTETICO

Presentación: cada frasco contiene 480 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: cada frasco contiene 480 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: conservar por debajo de 30º C

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre Comercial: PREZISTA

Forma Farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Clasificación ATC: J05AE.

Indicaciones: DURANAVIR COADMINISTRADO CON 100MG DE RITONAVIR Y CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV). ESTA INDICACIÓN SE BASA SOBRE EL ANÁLISIS DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ARN DEL HIV Y DEL RECUENTO DE LAS CELULAS CD4+ APARTIR 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 ENSAYO CONTROLADOS FASE 2 DE 96 SEMANAS DE DURACIÓN EN PACIENTES CLÍNICAMENTE AVANZADOS, CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO. PACIENTES PEDIÁTRICOS: DARUNAVIR COADMINISTRADO CON RITONAVIR Y CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL HIV EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 6 AÑOS DE EDAD Y MAYORES. ESTA INDICACIÓN SE BASA EN ANÁLISIS DE 24 SEMANAS DE NIVELES PLASMÁTICOS DE ARN DEL HIV Y DEL RECUENTO DE LAS CELULAS CD4+ A PARTIR DE UN ENSAYO FASE 2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE 6 A 18 AÑOS DE EDAD. EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO SE DEBEN CONSIDERAR LOS SIGUIENTES PUNTOS AL COMENZAR UNA TERAPIA CON DARUNAVIR / RITONAVIR: LA

HISTORIA DEL TRATAMIENTO Y, SI SE ENCUENTRA DISPONIBLE , EVALUACIÓN GENOTÍPICA O FENOTIPICA, DEBEN PAUTAR EL USO DE DARUBAVIR / RITONAVIR. EL USO DE OTROS AGENTES ACTIVOS CON DARUNAVIR / RITONAVIR SE ASOCIA CON UNA MAYOR POSIBILIDAD DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Vías de Administración: ORAL

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: DARUNAVIR, ETANOLATO 150mg.

Excipientes: Núcleo: mezcla (celulosa microcristalina 98% P/P 138,58mg, Sílice coloidal anhidro 2% P/P 2,84mg) 141,42mg, crospovidona 6,25mg, estearato de magnesio 2,31mg, Recubrimiento: Opadry II blanco 85F18422 (polivinil alcohol – parcialmente hidrolizado, PEG 3350, dióxido de titanio (E171), talco) 12,5mg.

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

Origen del producto: SINTETICO

Presentación: cada frasco contiene 240 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: cada frasco contiene 240 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

1018

483

PROYECTO DE RÓTULO

PREZISTA™

DARUNAVIR

Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana | Venta Bajo Receta Archivada

PRESENTACIÓN

Frascos conteniendo 480 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir 75 mg

(correspondiente a 81,31 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido: Mezcla 70,70 mg (Celulosa microcristalina 69,28 mg, Sílice coloidal anhidro 1,42 mg), Crospovidona 3,13 mg, Estearato de magnesio 1,16 mg.

Recubrimiento del comprimido: Opadry II blanco 85F18422 6,25 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio (E171), Talco).

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.

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

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA SUERA
CO-DIRECTORA TECNICA

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,

00778 PUERTO RICO

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

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

1018

FOLIO 489

PROYECTO DE RÓTULO

PREZISTA™

DARUNAVIR

Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana | Venta Bajo Receta Archivada

PRESENTACIÓN

Frascos conteniendo 240 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir 150 mg

(correspondiente a 162,62 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido:	Mezcla 141,42 mg (Celulosa microcristalina 98 % P/P 138,58 mg, Sílice coloidal anhidro 2% P/P 2,84 mg), Crospovidona 6,25 mg, Estearato de magnesio 2,31 mg.
Recubrimiento del comprimido:	Opadry II blanco 85F18422 12,5 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio (E171), Talco)

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.

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

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

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,

00778 PUERTO RICO

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

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

1018

Dirección de Evaluación de Medicamentos

FOJA 307

PROYECTO DE PROSPECTO

PREZISTA ®

DARUNAVIR

Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana | Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 75 mg contiene:

Darunavir 75 mg

(correspondiente a 81,31 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido: Mezcla 70,70 mg (Celulosa microcristalina 69,28 mg, Sílice coloidal anhidro 1,42 mg), Crospovidona 3,13 mg, Estearato de magnesio 1,16 mg.

Recubrimiento del comprimido: Opadry II blanco 85F18422 6,25 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio (E171), Talco).

Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene:

Darunavir 150 mg

(correspondiente a 162,62 mg de etanolato de darunavir)

Excipientes:

Núcleo del comprimido: Mezcla 141,42 mg (Celulosa microcristalina 98 % P/P 138,58 mg, Sílice coloidal anhidro 2% P/P 2,84 mg), Crospovidona 6,25 mg, Estearato de magnesio 2,31 mg.

Recubrimiento del comprimido: Opadry II blanco 85F18422 12,5 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, PEG 3350, Dióxido de titanio (E171), Talco)

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.

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 302

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)

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® co-administrado 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.

Pacientes Pediátricos.

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
Folio 293

PREZISTA®, co-administrado con ritonavir (PREZISTA/rtv) y con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento del VIH en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores.

Esta indicación se basa en análisis de 24 semanas de niveles plasmáticos de ARN del VIH y del recuento de las células CD4+ a partir de un ensayo Fase 2 en pacientes pediátricos con experiencia en el tratamiento antirretroviral de 6 a < 18 años de edad.

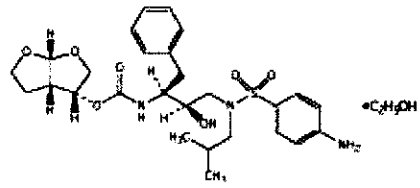
En pacientes adultos y pediátricos con experiencia en el tratamiento se deben considerar los siguientes puntos al comenzar una terapia con PREZISTA/rtv:

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

DESCRIPCIÓN

PREZISTA® (darunavir) es un inhibidor de la proteasa (IP) del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). PREZISTA® (darunavir) en la forma de etanolato de darunavir tiene el siguiente nombre químico: ácido [(1S,2R)-3-[[(4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-carbámico-(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il-éster monoetanolato. Su fórmula molecular es C27H37N3O7S•C2H5OH y su peso molecular es 593,73. El etanolato de darunavir posee la siguiente fórmula estructural:



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

Los comprimidos de PREZISTA (darunavir) de 75 mg se suministran como comprimidos blancos, con forma capsulada, revestidos con película para su administración oral.

Los comprimidos de PREZISTA (darunavir) de 150 mg se suministran como comprimidos blancos, con forma ovalada, revestidos con película para su administración oral.

Los comprimidos de PREZISTA (darunavir) 300 mg se encuentra disponible como comprimido recubierto ovalado de color anaranjado, para su administración oral.

Los comprimidos de PREZISTA (darunavir) 400 se encuentra disponible como comprimido recubierto ovalado de color anaranjado claro, para su administración oral.

Los comprimidos de PREZISTA (darunavir) 600 mg se encuentra disponible como comprimido recubierto ovalado de color anaranjado, para su administración oral.

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

Cada comprimido de 75 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 75 mg de darunavir. Cada comprimido de 150 mg contiene etanolato de darunavir equivalente a 150 mg de darunavir. 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.

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

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, **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

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

			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 (Rango)	2041 (368-7242)	3307 (1517-13198)	3539 (1255-7368)
N = Cantidad de sujetos con datos *AUC_{24h} se calcula como AUC_{12h} * 2			

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

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 ^{14}C-darunavir, co-administrado con 100 mg de ritonavir, la mayor parte de radioactividad en plasma se debió a darunavir. Se identificaron por lo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir en seres humanos; todos mostraron actividad que fue al menos el 90% menor que la actividad de darunavir contra el VIH tipo salvaje.

Eliminación: Un estudio de equilibrio de masa en voluntarios sanos demostró que luego de la administración de una dosis única de 400 mg de ^{14}C-darunavir, co-administrado con 100 mg

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

de ritonavir, aproximadamente el 79,5% y el 13,9% de la dosis administrada de ^{14}C-darunavir se pudo recuperar en las heces y orina, respectivamente. Darunavir inalterado constituyó aproximadamente el 41,2% y el 7,7% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente. La vida media de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas al combinarse con ritonavir. Luego de la administración intravenosa, el *clearance* de darunavir, administrado solo y co-administrado con 100 mg de ritonavir fue de 32,8 L/hora y 5,9 L/hora, respectivamente.

Poblaciones especiales: Deterioro Hepático: Darunavir sé metaboliza principalmente por el hígado. En un estudio de dosis múltiples con PREZISTA administrado junto con ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que los parámetros farmacocinéticos de darunavir en el estado de equilibrio en pacientes con función hepática normal (n=16), con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh, n = 8) y moderada (clase B de Child-Pugh, n = 8) fueron similares. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de darunavir. (Ver *Dosis y Administración y Uso en Poblaciones Específicas).*

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 a darunavir

Deterioro Renal: Los resultados de un estudio de equilibrio de masa con ^{14}C-darunavir/ritonavir demostraron que, aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada de darunavir se excreta en la orina como fármaco sin metabolizar. Debido a que darunavir y ritonavir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que sean eliminados significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Un análisis farmacocinético poblacional demostró que la farmacocinética de darunavir no se vio significativamente afectada en los sujetos infectados con VIH con deterioro renal moderado (ClCr entre 30-60 mL/min, n=20). No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes infectados con VIH-1 con deterioro renal severo o con insuficiencia renal terminal. (*Ver Uso en Poblaciones Específicas*)

Sexo: El análisis farmacocinético poblacional mostró una exposición media más alta de darunavir en mujeres infectadas con VIH 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: La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir en 74 pacientes pediátricos de 6 a <18 años de edad infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento y que pesaban al menos 20 kg, mostró que las dosis basadas en el peso produjeron una exposición a darunavir comparable con aquella de los adultos con experiencia en el tratamiento que reciben PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día [Ver *Dosis y Administración*]

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

Tabla 2: Cálculos farmacocinéticos de la exposición de darunavir en la población (Estudio TMC114-C212) después de la administración de las dosis en la Tabla 1	
Parámetro promedio (rango)	**PREZISTA/rtv dos veces al día** **N =74**
AUC_{24h} (ng.h/mL)	127340 (67054-230720)
C_{0h} (ng/mL)	3888 (1836-7821)
N= Número de pacientes con datos *AUC_{24h} se calcula como AUC_{12h} *2	

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

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

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

Tabla 3: Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos para Darunavir ante la Presencia de Fármacos Co-administrados				
Droga Co-administrada	**Dosis/Cronograma**	**N**	**PK**	**Relación Media LS % (IC del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Darunavir con/sin Droga Co-administrada** **Sin efecto = 1,00**

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 308
A.N.M.A.T.

	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)
	533/133,3 mg dos veces al día	1200 mg dos veces al día‡	15	↓	0,79 (0,64-0,97)	0,59 (0,50-0,70)	0,45 (0,38-0,52)
Cápsulas de gelatina dura de Saquinavir	1000 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	14	↓	0,83 (0,75-0,92)	0,74 (0,63-0,86)	0,58 (0,47-0,72)
Co-administración con otros Antirretrovirales							
Didanosina	400 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	17	↔	0,93 (0,86-1,00)	1,01 (0,95-1,07)	1,07 (0,95-1,21)
Efavirenz	600 mg una vez al día	300/100 mg dos veces al día	12	↓	0,85 (0,72-1,00)	0,87 (0,75-1,01)	0,69 (0,54-0,87)
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)
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)

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
30 FOLIO
A.N.M.A.T.

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)

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

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

Droga Coadministrada	**Dosis/Cronograma**		**N**	**PK**	**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							
Atazanavir	300 mg una vez al día ^/100 mg RTV una vez al día administrado solo 300 mg una vez al día	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)

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

	cuando se administra con darunavir/ritonavir						
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‡ 533/133,3 mg dos veces al día‡	1200/100 mg dos veces al día 1200 mg dos veces al día	14 15	↔ ↔	0,98 (0,78-1,22) 1,11 (0,96-1,30)	1,09 (0,86-1,37) 1,09 (0,96-1,24)	1,23 (0,90-1,69) 1,13 (0,90-1,42)
Cápsulas de gelatina dura de Saquinavir	1000 mg dos veces al día/100 mg RTV dos veces al día cuando se administra solo 1000 mg dos veces al día cuando se administra con darunavir/ritonavir	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)
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)	--

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos A.N.M.A.T.

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 Carbamazepina epóxido	200 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	16 16	↑ ↓	1,43 (1,34-1,53) 0,46 (0,43-0,49)	1,45 (1,35-1,57) 0,46 (0,44-0,49)	1,54 (1,41-1,68) 0,48 (0,45-0,51)
Claritromicina	500 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	17	↑	1,26 (1,03-1,54)	1,57 (1,35-1,84)	2,74 (2,30-3,26)
Dextrometorfan Dextrorfan	30 mg	600/100 mg dos veces al día	12	↑ ↑	1,27 (1,58-3,25) 0,86 (0,76-0,97)	1,70 (1,80-4,05) 0,96 (0,89-1,03)	-- --
Digoxina	0,4 mg	600/100 mg dos veces al	8	↑	1,15 (0,89-	1,36 (0,81-	--

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
Fs 962
A.N.M.A.T.

		día			1,48)	2,27)	
Etinil Estradiol (EE) Noretindrona (NE)	Ortho-Novum 1/35 (35 µg EE/ 1 mg NE)	600/100 mg dos veces al día	11 11	↓ ↓	0,68 (0,61-0,74) 0,90 (0,83-0,97)	0,56 (0,50-0,63) 0,86 (0,75-0,98)	0,38 (0,27-0,54) 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 25-*O*-desacetil-rifabutina	150 mg día por medio § cuando se administra con PREZISTA/rtv 300 mg una vez al día cuando se administra solo	600/100 mg dos veces al día ¶	11 11	↑ ↑	0,72 (0,55-0,93) 4,77 (4,04-5,63)	0,93 (0,80-1,09) 9,81 (8,09-11,9)	1,64 (1,48-1,81) 27,1 (22,2-33,2)
Sertralina	50 mg una vez al día	400/100 mg dos veces al día	13	↓	0,56 (0,49-0,63)	0,51 (0,46-0,58)	0,51 (0,45-0,57)
Sildenafil	100 mg (dosis única) administrado solo 25 mg (dosis única) cuando se administra con darunavir/ ritonavir	400/100 mg dos veces al día	16	↑	0,62 (0,55-0,70)	0,97 (0,86-1,09)	-

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 313 A.N.M.A.T.

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 dextrometorfan 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.

Propiedades farmacodinámicas

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

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

Microbiología

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

Actividad antiviral: Darunavir exhibe actividad contra las cepas de laboratorio y aislamientos clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T recientemente infectadas, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de EC_{50} 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

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

Evaluación de Medic... 3079

aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O de VIH-1, con valores de EC_{50} que oscilan entre < 0,1 y 4,3 nM. El valor de EC_{50} 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. En la selección en el cultivo celular del VIH-1 resistente a darunavir, a partir de nueve cepas de VIH-1 que albergaban múltiples mutaciones asociadas a la resistencia a inhibidores de la proteasa, se observó la ocurrencia general de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, incluyendo L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S, y Q92R, de las cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V y I84V que fueron las más frecuentes. Estos virus resistentes a darunavir tuvieron al menos ocho mutaciones de la proteasa y exhibieron disminuciones de entre 50 y 641 veces en la susceptibilidad de darunavir con valores de EC_{50} finales que oscilaron entre 125 nM y 3461 nM.

Toxicología Preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis:

Se evaluó el potencial carcinogénico de darunavir mediante administración oral forzada en ratones y ratas hasta las 104 semanas. Las dosis diarias administradas a los ratones fueron de 150, 450 y 1000 mg/kg, y de 50, 150 y 500 mg/kg en el caso de las ratas. Se observó un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares asociado a la dosis tanto en los machos como en las hembras de ambas especies así como también un aumento de adenomas de células foliculares tiroideas entre las ratas macho. Los hallazgos hepatocelulares observados en los roedores se consideraron de importancia limitada para los seres humanos. La administración reiterada de darunavir a las ratas provocó inducción enzimática microsómica hepática y un aumento de la eliminación de hormonas tiroideas, lo que predispone a las ratas, pero no a los seres humanos, a sufrir neoplasias tiroideas. Con las dosis analizadas más altas, las exposiciones sistémicas (según el AUC) a darunavir en el caso de los ratones fueron entre 0,4 y 0,7 veces las observadas en los seres humanos con las dosis terapéuticas recomendadas (600/100 mg dos veces al día o 800/100 mg una vez al día), y entre 0,7 y 1 vez en el caso de las ratas.

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

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

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 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 PREZISTA/rtv en sujetos con experiencia en el tratamiento:

En el análisis conjunto de los grupos de 600/100 mg de PREZISTA/rtv dos veces al día de los Estudios 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 mayor frecuencia en los pacientes con PREZISTA/rtv, en el 41% y 25%, respectivamente, de los sujetos con experiencia en el tratamiento que experimentaron falla virológica, ya sea por rebote o por no haber logrado nunca la supresión (<50 copias/mL). Otras sustituciones que se desarrollaron con frecuencia en los aislamientos de falla virológica con PREZISTA/rtv ocurrieron en las posiciones de aminoácidos V11I, I15V, L33F, I47V, I50V y L89V. Estas sustituciones de aminoácidos se asociaron con una disminución en la susceptibilidad de darunavir; el 90% de los aislamientos de falla virológica tuvieron una disminución > 7 veces en la susceptibilidad a darunavir. El cambio promedio en la suceptibilidad fenotípica a darunavir (magnitud del cambio en la concentración efectiva 50 %, EC_{50} 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, la incidencia 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 en la proteasa con el

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

tratamiento de darunavir/ritonavir produciendo una disminución en la susceptibilidad a darunavir. Las sustituciones en la proteasa más comunes en estas fallas virológicas fueron V32I, 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 a lopinavir/ritonavir habían reducido la susceptibilidad a lopinavir (> 10 veces de cambio) en la falla. De estas 28 fallas de lopinavir/ritonavir, 13 tenían reducción de 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 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 MI84V 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 suceptibilidad en el cultivo celular contra el 90% de los 3309 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir, lo que demuestra que los virus resistentes a estos inhibidores de la proteasa permanecen susceptibles a darunavir.

Los aislamientos de virus resistentes a darunavir no fueron susceptibles a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir en el cultivo celular. No obstante, seis de nueve virus resistentes a darunavir, seleccionados en el cultivo celular a partir de los virus resistentes al inhibidor de la proteasa, demostraron una magnitud del cambio en los valores EC_{50} <3 para tipranavir, lo que indica una resistencia cruzada limitada entre darunavir y tipranavir. En los estudios 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,

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

y nelfinavir y el 15% (5/33) fueron resistentes a indinavir, saquinavir y tipranavir. La mayoría de las fallas virológicas (83%; 5/6) tuvieron resistencia basal a los inhibidores de proteasa.

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

Análisis del Resultado Virológico y Genotípico/Fenotípico Basal: El análisis genotípico y/o fenotípico del virus basal puede contribuir en la determinación de la susceptibilidad de darunavir antes del inicio de la terapia con **PREZISTA**/rtv 600/100 mg dos veces al día.

El efecto del genotipo y fenotipo basal sobre la respuesta virológica a las 96 semanas fue analizado en un análisis de pacientes "ya tratados" utilizando datos agrupados de los estudios Fase 2b (Estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215) (n=439). Los hallazgos fueron confirmados con datos genotípicos y fenotípicos adicionales de los grupos de control de los Estudios DUET (TMC125-C206 y TMC-125-C216) en la Semana 24 (n=591).

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

Tabla 5: Respuesta a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día por número basal de sustituciones asociadas a la resistencia de inhibidores de proteasa primarias definidas por IAS: Análisis de pacientes "ya tratados" de los Estudios 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 IP definidas por IAS	**General**	**Enfuvirtida de Novo**	**Re-utilizado/sin Enfuvirtida**
Todas	44% (192/439)	54% (61/112)	40% (131/327)
0 – 4	50% (162/322)	58% (49/85)	48% (113/237)
5	22% (16/74)	47% (9/19)	13% (7/55)
≥ 6	9% (3/32)	17% (1/6)	8% (2/26)

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

La presencia en la admisión de dos o más de las sustituciones V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V se asoció con una disminución en la respuesta virológica a PREZISTA/rtv. En los sujetos que no toman enfuvirtida de novo, la proporción de sujetos que lograron carga viral < 50 copias de ARN de VIH plasmáticas/mL en la semana 96 fue de

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

Dirección Nacional de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 318
A.N.M.A.T.

59%, 29% y 12% cuando el genotipo basal tenía 0-1, 2 y ≥ 3 de estas sustituciones, respectivamente.

Se demostró que el fenotipo basal de darunavir (cambio en susceptibilidad con relación a la referencia) era un factor predictor del resultado virológico. En la Tabla 6 se muestran los porcentajes de respuesta evaluados por el fenotipo basal de darunavir. Estos grupos de fenotipo basal se basan en las poblaciones de sujetos seleccionados en los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 y TMC114-C215, y no representan puntos de corte clínicos definitivos para **PREZISTA**/rtv. Se proporcionan datos para brindar información a los médicos sobre la posibilidad del éxito virológico sobre la base de la susceptibilidad previa al tratamiento con darunavir.

Tabla 6: Respuesta (< 50 copias de ARN de VIH plasmáticas/mL en la semana 96) a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día por fenotipo basal de darunavir y por el uso de Enfuvirtida (ENF): Análisis de pacientes "ya tratados" de los Estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215

	Proporción de sujetos con <50 copias/mL en la Semana 96 N=417		
Fenotipo basal de darunavir	**Todos**	**ENF De Novo**	**Re-utilizado/ sin ENF**
General	42% (175/417)	61/112 (54%)	131/327 (40%)
0 – 7	148/270 (55%)	44/65 (68%)	104/205 (51%)
>7 - 20	16/53 (30%)	7/17 (41%)	9/36 (25%)
> 20	11/94 (142%)	6/23 (26%)	5/71 (7%)

Descripción de Estudios Clínicos:

La prueba de la eficacia de PREZISTA/rtv se basa en los datos procedentes de los análisis realizados en la semana 48, de 2 ensayos Fase 3, randomizados, controlados, abiertos en sujetos adultos infectados con VIH-1 sin experiencia en el tratamiento (TMC114-C211) y con experiencia en el tratamiento antirretroviral (TMC114-C214). Además se incluyen datos de 96 semanas procedentes de 2 ensayos Fase 2b, controlados, randomizados, TMC114-C213 y TMC114-C202, en sujetos adultos infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento antirretroviral.

Sujetos adultos sin experiencia en el tratamiento antirretroviral:

Estudio TMC114-C211

El estudio TMC114-C211 es un ensayo Fase 3, randomizado controlado, abierto, actualmente en curso, llevado a cabo en pacientes adultos infectados por el VIH-1 sin experiencia en tratamiento antirretroviral que compara PREZISTA/rtv 800/100 mg al día con lopinavir/rtv 800/200 mg al día (según un tratamiento de dos veces al día o una vez al día).

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
PSUD
M.A.T.

Ambos grupos usaron un tratamiento de base fijo consistente en Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (TDF) y emtricitabina 200 mg una vez al día (FTC).

Los pacientes infectados por el VIH-1 que pudieron participar en estos ensayos, tenían ≥ 5000 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma. La aleatorización se estratificó según la carga viral (ARN del VIH-1 <100.000 copias/mL o ≥ 100.000 copias/mL) y el recuento de células CD4+ (<200 células/mm^3 o ≥ 200 células/mm^3). 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.

Las características demográficas al comienzo del estudio fueron equilibradas entre el grupo de PREZISTA/rtv y el grupo de lopinavir/rtv (ver Tabla 7). La Tabla 7 compara las características deográficas 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 7: 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%
Características basales		
Promedio (log_{10} copias/mL) de ARN de VIH-1 Plasmático	4,86	4,84

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
328
7610
A.N.M.A.T.

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 8.

Tabla 8: 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%
Nunca tuvieron supresión†	4%	8%
Muerte o discontinuación debido a eventos adversos	4%	6%
Discontinuación debido a otras razones	7%	6%

N = número total de sujetos con datos

*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

† Sujetos que nunca alcanzaron una carga viral confirmada de < 50 copias/mL antes de la Semana 48

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

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/mm^3 y 141 células/mm^3 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 9.

Tabla 9: 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)**
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:

Estudio TMC114-C214

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 régimen de base optimizado (OBR) que consistió en al menos dos antirretrovirales (NRTIs con o sin NNRTIs).

Los sujetos infectados con VIH-1 que fueron elegibles para estos ensayos tuvieron ARN del VIH-1 plasmático >1000 copias/ml, y se encontraban en un régimen de terapia antirretroviral altamente activa (HAART) durante al menos 12 semanas. La respuesta virológica fue definida como una carga viral de <400 copias/mL de ARN del VIH-1 en plasma. Los análisis incluyeron 595 sujetos en el estudio TMC114-C214 que habían completado las 48 semanas de tratamiento o que discontinuaron prematuramente. Las características demográficas y de la enfermedad basales se encontraron equilibradas entre el grupo con **PREZISTA**/rtv y el

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos N.M.A.T. FOLIO 322

grupo de lopinavir/ritonavir (ver Tabla 10). En la Tabla 10 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 10: 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) (rango, años)	40 (18-68)	41 (22-76)
Sexo		
Masculino	77%	81%
Femenino	23%	19%
Raza		
Blanca	54%	57%
Negra	18%	17%
Hispánica	15%	15%
Asiática	9%	9%
Características Basales		
ARN de VIH-1 Plasmático Promedio (log_{10} copias/mL)	4,33	4,28
Recuento de Células CD4+ Promedio (células/mm^3) (rango, células/mm^3)	235 (3-831)	230 (2-1096)
Porcentaje de Pacientes con Carga Viral Basal ≥100000 copias/mL	19%	17%
Porcentaje de pacientes con un Recuento de	40%	40%

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 323
A.N.M.A.T.

Células CD4+ Basal <200 células/mm^3		
Magnitud del cambio promedio en la EC_{50} de Darunavir (rango)	0,60 (0,10-37,40)	0,60 (0,1-43,8)
Magnitud del cambio promedio en la EC_{50} de Lopinavir (rango)	0,70 (0,40-74,40)	0,80 (0,30-74,50)
Cantidad Promedio de: Mutaciones IP , 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 2 ≥ 3	 78% 8% 13%	 80% 9% 11%
Cantidad Promedio de ARVs utilizados Previamente†: NRTIs NNRTIs PIs (excluyendo una dosis baja de ritonavir)	 4 1 1	 4 1 1
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™)

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 324 A.N.M.A.T.

§IP s Comercialmente disponibles al momento del reclutamiento del estudio

En la Tabla 11 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 11: 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 (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL)	77% (71%)	67% (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 ≥ 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 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

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 325 M.A.T.

tratamiento (88 celulas/mm^3 y 81 celulas/mm^3 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, Fase 2b, randomizados, controlados, con un alto nivel de resistencia a IP, que constan de 2 partes: una parte inicial parcialmente ciega, para determinar la dosis y una segunda parte a largo plazo en la cual todos los sujetos randomizados para PREZISTA/rtv recibieron la dosis recomendada de 600/100 mg dos veces al día.

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

El porcentaje de respuesta virológica fue evaluado en los sujetos que recibieron PREZISTA/rtv más un régimen optimizado de base (OBR) contra un grupo de control que recibió un régimen de IP(s) seleccionado por el investigador más un OBR. Previo a la randomización, el investigador seleccionó IP(s) y OBR sobre la base del análisis de la resistencia genotípica y la historia de tratamiento antirretroviral. El OBR consistió en al menos 2 NRTIs con o sin enfuvirtida. Los IPs seleccionados en el grupo de control incluyeron: lopinavir/ritonavir en el 36%, (fos)amprenavir en el 34%, saquinavir en el 35% y atazanavir en el 17%; el 98% de los pacientes de control recibieron un régimen de IP con ritonavir reforzado, entre los cuales el 23% de los pacientes de control utilizaron IPs doblemente reforzados. Aproximadamente el 47% de los pacientes utilizó enfuvirtida y el 35% del uso fue en pacientes sin experiencia con ENF. La respuesta virológica se definió como una disminución en la carga viral del ARN de VIH-1 plasmático de al menos 1,0 $\log_{10}$ 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 IP (ver Tabla 12). En la Tabla 12 se comparan las características demográficas y basales entre los sujetos en el grupo con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día y los sujetos en el brazo comparador con IP en el análisis agrupado de los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202.

Tabla 12: Características demográficas y basales de los Sujetos en los Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 (análisis Agrupados)		
	Estudios randomizados TMC114-C213 y TMC114-C202	
	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al	**PI(s) Comparador + OBR N=124**

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

Evaluación de Medicamentos 326 FOLIO A.N.M.A.T.

	día + OBR N=131	
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%
Veces de cambio promedio de Darunavir	4,3	3,3
Cantidad Promedio de: Mutaciones IP , Mutaciones NNRTI, Mutaciones NRTI, Asociadas a la Resistencia*	 12 1 5	 12 1 5
Porcentaje de sujetos con las siguientes Mutaciones		

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO A.N.M.A.T.

Basales de Inhibidores de Proteasa Primaria*: ≤ 1 2 ≥ 3	8% 22% 70%	9% 21% 70%
Cantidad Promedio de ARVs utilizados Previamente†: NRTIs NNRTIs PIs (excluyendo una dosis baja de ritonavir)	6 1 5	6 1 5
Porcentaje de sujetos Resistentes † a todos los IP s Disponibles‡ en la Admisión, excluyendo Darunavir	63%	61%
Porcentaje de sujetos con uso previo de enfuvirtida	20%	17%

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

† Sobre la base del fenotipo (Antivirogram™)

‡ IP s Comercialmente disponibles al momento del reclutamiento del estudio

En la Tabla 13 se muestran los resultados de la Semana 96 para los sujetos con la dosis recomendada de **PREZISTA**/rtv 600/100 mg dos veces al día, a partir del análisis agrupado de los estudios TMC114-C213 y TMC114-C202.

Tabla 13. 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**	**IP comparador + OBR** **N=124**
Respondedores virológicos	57%	10%

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 328
A.N.M.A.T.

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)	(39%)	(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 log_{10} del ARN del VIH-1 desde la admisión en la Semana 12.

†Sujetos con una respuesta inicial (caída en la carga viral de 1 log_{10} confirmada), pero sin una caída en la carga viral confirmada en la Semana 96

‡Sujetos que nunca alcanzaron una caída en la carga viral de 1 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 IP fue de 55,0% y 14,5%, respectivamente. Asimismo, los cambios medios en el ARN del VIH-1 plasmático desde la admisión fueron -1,69 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 IP. El aumento medio desde la admisión en cuanto al recuento de células CD4+ fue más alto en el grupo que recibió PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día (103 células/mm^3) que en el grupo comparador con IP (17 células/ mm^3).

Pacientes Pediátricos.

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

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

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

Los 80 pacientes pediátricos randomizados tuvieron una edad promedio de 14 (rango: 6 - <18 años de edad), y fueron 71% del sexo masculino, 54% caucásicos, 30% de raza negra, 9% hispánicos y 8% otras razas. El ARN del VIH-1 plasmático basal promedio fue $4{,}64_{log10}$ copias/mL, y el recuento de células CD4+ basal promedio fue de 330 células/mm^3 (rango: 6 a 1505 células/mm^3). En total, 38% de los pacientes pediátricos tuvieron un ARN del VIH-1 plasmático basal ≥ 100.000 copias/mL. La mayoría de los pacientes pediátricos (79%) tuvieron un uso previo de al menos un NNRTI y el 96% de los pacientes pediátricos habían usado previamente al menos un IP.

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

La proporción de pacientes pediátricos con ARN de VIH-1 < 400 copias/mL y <50 copias/mL fue del 64% y del 50%, respectivamente. El aumento en el recuento de células CD4+ promedio desde la línea basal fue de 117 células/mm^3.

La selección de la dosis se basó en lo siguiente:

*Exposiciones de darunavir plasmático similares en niños en comparación con adultos.

*Tasas de respuesta virológica y perfil de seguridad similares en niños en comparación con adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Pacientes adultos sin experiencia en el tratamiento: La dosis oral recomendada de los comprimidos de PREZISTA es de 800 mg (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 600 mg (un comprimido de 600 mg o 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 (edad de 6 < 18 años):

No usar la dosificación de una vez al día en pacientes pediátricos.

El médico debe prestar especial atención para la selección precisa de la dosis de PREZISTA, la transcripción de la orden de la medicación, la información sobre administración y la

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

instrucción de dosificación para minimizar el riesgo de errores en la medicación, sobredosis y dosis insuficiente.

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

Antes de prescribir PREZISTA, los niños deben ser evaluados por su capacidad para tragar comprimidos. Si un niño no puede realmente tragar un comprimido, el uso de PREZISTA puede no ser apropiado.

La dosis recomendada de PREZISTA/rtv para pacientes pediátricos (6 a < 18 años de edad y que pesen al menos 20 kg se basa en el peso corporal (ver Tabla 14) y no debe exceder la dosis recomendada para adultos con experiencia en el tratamiento (PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces por día). Los comprimidos de PREZISTA deben tomarse con ritonavir dos veces por día y con alimentos.

Tabla 14: Dosis recomendada para Pacientes Pediátricos (6 a < 18 años de edad) para comprimidos de PREZISTA con ritonavir

Peso Corporal	Dosis
(kg)	
≥ 20 kg - < 30 kg	375 mg de PREZISTA/50 mg de ritonavir dos veces por día
≥ 30 kg - < 40 kg	450 mg de PREZISTA/60 mg de ritonavir dos veces por día
≥ 40 kg	600 mg de PREZISTA/100 mg de ritonavir dos veces por día

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de PREZISTA/rtv en pacientes pediátricos de 3 a < 6 años de edad.

No usar PREZISTA/rtv en pacientes pediátricos por debajo de los 3 años de edad [Ver *Advertencias y Precauciones y Toxicología Preclínica*]

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

CONTRAINDICACIONES

La co-administración de PREZISTA/rtv está contraindicada con drogas que son altamente dependientes del CYP3A para el *clearance* y para los que un aumento en las concentraciones plasmáticas se asocie con eventos serios y/o con riesgo de vida (índice terapéutico estrecho). Estas drogas se detallan en la Tabla 15 (ver también PRECAUCIONES, *Interacciones Medicamentosas*, Tabla 16).

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

Dirección Nacional de Productos Medicinales FOLIO 331 A.N.M.A.T.

Tabla 15: 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 benzodiacepinas. Potencial de reacciones serias o que amenazan la vida, tales como aumento de la sedación o depresión respiratoria.
Productos herbáceos:	Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	Pacientes tratados con PREZISTA/rtv no deben usar productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Inhibidores de la reductasa HMG-CoA	Lovastatina, Simvastatina	Potencial de reacciones serias tales como riesgo de miopatía incluso rabdomiólisis.

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos 3332 A.N.M.A.T.

		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:	Rifampicina	Rifampicina es un potente inductor del metabolismo del CYP450. PREZISTA/rtv no debe ser utilizado en combinación con rifampicina, ya que puede producir significativas disminuciones en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico para PREZISTA.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales:

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

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

Hepatotoxicidad:

Se ha informado hepatitis inducida por drogas (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con PREZISTA/rtv. Durante el programa de desarrollo clínico (N=3.063), se ha informado hepatitis en 0,5% de los pacientes que recibían terapia combinada con PREZISTA/rtv. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis B o C crónica activa, tienen un mayor riesgo de anormalidades 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

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

FOLIO 333
A.N.M.A.T.

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, 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:

En los ensayos clínicos (n= 3.063), se ha reportado rash (de todos los grados, independientemente de la causalidad) en 10,3% de los sujetos tratados con PREZISTA [*ver también Reacciones Adversas*]. El rash fue principalmente leve a moderado, ocurriendo por lo general dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la dosificación continua. El porcentaje de discontinuación debido al rash en sujetos tratados con PREZISTA/rtv fue del 0,5%.

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

El tratamiento con **PREZISTA**/rtv deberá discontinuarse inmediatamente si se desarrolla rash severo.

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

Interacciones Medicamentosas:

Ver Tabla 15 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 16 para interacciones droga-droga establecidas y otras potencialmente significativas [*ver Interacciones Medicamentosas*],

Diabetes Mellitus / Hiperglucemia:

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 234

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

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 *Pneumocytis jeroveci* y tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y tratamiento adicionales.

Resistencia/Resistencia Cruzada:

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

Pacientes Pediátricos.

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

FOLIO 335 A.N.M.A.T.

No administrar PREZISTA/rtv en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad en vista de la toxicidad y la mortalidad observadas en ratas jóvenes con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los días 23 a 26 de edad [*Ver Uso en Poblaciones Específicas, Farmacología Clínica y Toxicología Preclínica*]. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de PREZISTA/rtv en pacientes pediátricos de 3 a < 6 años de edad.

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 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 prescripta 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 prescripta o no prescripta 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.

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

FOLIO 336 A.N.M.A.T.

Interacciones Medicamentosas:

(Ver también CONTRAINDICACIONES y *Farmacología Clínica*)

Potencial de PREZISTA/rtv para afectar otras drogas

PREZISTA co-administrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La co-administración de PREZISTA y ritonavir con drogas que son principalmente metabolizados por CYP3A y CYP2D6 puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichas drogas, lo que podrían aumentar su efecto terapéutico y los eventos adversos (Ver Tablas 16).

Potencial de otras drogas para afectar Darunavir.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el *clearance* de darunavir y ritonavir, lo que ocasiona la disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. La co-administración de darunavir y ritonavir y otras drogas que inhiban CYP3A puede disminuir el *clearance* de darunavir y ritonavir y puede producir el aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir (ver Tabla 16).

Interacciones Medicamentosas Establecidas y otras Potencialmente Significativas.

La Tabla 16 proporciona recomendaciones de dosificación como resultado de interacciones medicamentosas con PREZISTA/rtv. Estas recomendaciones se basan sobre los estudios de interacciones medicamentosas o bien interacciones predecibles debido a la magnitud de interacción esperada y el potencial de eventos serios o pérdida de eficacia

Tabla 16: Interacciones Medicamentosas Establecidas y otras Potencialmente Significativas: Se Pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis y el Régimen en Base a los Estudios sobre Interacciones Medicamentosas o Interacción Predecible (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA para la Magnitud de la Interacción, Tablas 3 y 4)		
Clase de Droga Concomitante: **Nombre de la Droga**	**Efecto sobre la Concentración de Darunavir o la Droga Concomitante**	**Comentario Clínico**
Agentes Antivirales-VIH: Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa		
Didanosina	↔ darunavir ↔ didanosina	La didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas después que PREZISTA®/rtv (que se administran con los alimentos)
Agentes Antivirales-VIH: Inhibidores de la Proteasa del VIH-(IPs)		

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

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

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

FOLIO 338
A.N.M.A.T.

Anticoagulante: warfarina	↓ warfarina ↔darunavir	Las concentraciones de Warfarina se pueden afectar cuando se co-administra con PREZISTA®/ rtv. Se recomienda que la proporción normalizada internacional (INR) se monitoree cuando la warfarina se combina con PREZISTA®/ rtv.
Anticonvulsivante: Carbamazepina	↔darunavir ↑ carbamazepina	La dosis ya sea de darunavir/ritonavir o carbamazepina no necesita ajustarse cuando se inicia la co-administración con darunavir/ritonavir y carbamazepina. Se recomienda el monitoreo clínico de las concentraciones de carbamazepina y la titulación de su dosis para lograr la respuesta clínica deseada.
Anticonvulsivante: Fenobarbital Fenitoína	↔darunavir ↓ fenitoína ↓ fenobarbital	La co-administración de PREZISTA/rtv puede causar la disminución en las concentraciones estables de fenitoína y fenobarbital. Se deben controlar los niveles de fenitoína y fenobarbital cuando se co-administra con PREZISTA/rtv.
Antidepresivo: Trazodona desipramina	↑ Trazodon ↑ desipramina	El uso concomitantes del trazodon o desipramina y de PREZISTA®/rtv pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del trazodon o desipramina, que puede conducir a eventos adversos tales como náuseas, mareos, hipotensión y síncope.. Si trazodon o desipramina se utilizan con PREZISTA®/rtv, la combinación se debe utilizar con precaución y se debe considerar bajar la dosis del trazodon o desipramina.
Antiinfeccioso: claritromicina	↔darunavir ↑ claritromicina	No se requiere ajuste de dosis de darunavir o claritromicina para los pacientes con función renal normal. Para los pacientes con trastornos renales, los siguientes ajustes la dosis se deben considerar: • Para los sujetos con CLcr de 30-60 mL/min., la dosis de claritromicina se debe reducir al 50%. • Para los sujetos con CLcr <30 mL/min., la dosis de claritromicina se debe reducir al 75%.

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

Dirección Nacional de Evaluación de Medicamentos
328
A.N.M.A.T.

Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ Ketoconazol ↑ darunavir ↑ Itraconazol (no estudiado) ↓ voriconazol (no estudiado)	Ketoconazol e itraconazol son potentes inhibidores así como también substratos de CYP3A. El uso concomitante y sistémico de ketoconazol, itraconazol y darunavir/ ritonavir puede aumentar la concentración plasmática del darunavir. Las concentraciones plasmáticas del ketoconazol o del itraconazol puede aumentar en presencia de darunavir/ ritonavir. Cuando se requiere la co-administración, la dosis diaria del ketoconazol o itraconazol no debe exceder los 200 mg. Las concentraciones plasmáticas de voriconazol pueden disminuir en presencia de darunavir/ritonavir 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.
Anti-gota: Colchicina	↑ Colchicina	<u>Tratamiento de gota – co-administración de colchicina en pacientes que reciben darunavir/ritonavir</u>: 0,6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguida por 0,3 mg (1/2 comprimido) 1 hora más tarde. El curso del tratamiento debe repetirse no antes de 3 días. <u>Profilaxis de gota - co-administración de colchicina en pacientes que reciben darunavir/ritonavir</u>: Si el régimen original era de 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen original era de 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez cada dos días. <u>Tratamiento de fiebre mediterránea familiar – co-administración de colchicina en pacientes que reciben darunavir / ritonavir</u>:

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

FOLIO 340 A.N.M.A.T.

		Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede darse como 0,3 mg dos veces al día. Pacientes con daño renal o hepático no debe administrarse colchicina con darunavir/ritonavir.
Antimicobacteriano: Rifabutina El régimen de referencia para rifabutina fue de 300 mg una vez al día	↑ Rifabutina ↓ ↑ darunavir ↑ 25-O-desacetilrifabutina	Se recomienda la reducción de dosis de rifabutina de al menos del 75% de la dosis habitual (300 mg una vez al día) (es decir, una dosis máxima de 150 mg día por medio). Se justifica el aumento del control de eventos adversos en pacientes que reciben esta combinación y puede ser necesaria más reducción de la dosis de rifabutina.
Beta bloqueantes: Metoprolol timolol	↑ betabloqueantes	Se justifica la precaución y se recomienda el control clínico de los pacientes. Puede ser necesaria una disminución de la dosis para estas drogas cuando se co-administran con PREZISTA/rtv.
Benzodiacepinas: Midazolam administrado por vía parenteral	↑ midazolam	El uso concomitante de midazolam con PREZISTA/rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. La co-administración se puede llevar a cabo en un ámbito que asegure un estricto monitoreo clínico y un manejo médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar la reducción de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam. La co-administración de midazolam oral con PREZISTA/rtv está CONTRAINDICADA.

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

Bloqueantes del canal del calcio: felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ Bloqueantes del canal del calcio	Las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes del canal del calcio (por ej. femlodipina, nifedipina, nicardipina) pueden aumentar cuando se co-administra con PREZISTA®/ rtv. Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes.
Corticosteroide: **Sistémico**: dexametasona	↓ darunavir	La Dexametasona Sistémica induce el CYP3A y la disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede producir la pérdida del efecto terapéutico a PREZISTA®.
Corticosteroide: **Por inhalación/nasal:** fluticasona	↑ fluticasona	El uso concomitante de fluticasona inhalado y PREZISTA/ rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fluticasona. Se deben considerar alternativas, particularmente para el uso a largo plazo.
Antagonistas de los receptores de la Endotelina: bosentan	↑ bosentan	<u>Co-administración de bosentan en pacientes que reciben PREZISTA/ rtv</u>: En pacientes que están recibiendo PREZISTA/ rtv por al menos 10 días, comenzar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio basado en la tolerabilidad individual. <u>Co-administración de PREZISTA/ rtv en pacientes que reciben bosentan</u>: Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas antes de iniciar con PREZISTA/ rtv. Después de al menos 10 días siguientes de iniciado con PREZISTA/ rtv, reanudar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio basado en la tolerabilidad individual.

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

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

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

Dirección Nacional de Evaluación de Medicamentos FOLIO 493 A.N.M.A.T.

Inhibidores de PDE-5: sildenafil, vardenafil, tadalafil	↑ Inhibidores de PDE-5 (solamente se estudió el uso del sildenafil a dosis para el tratamiento de la disfunción eréctil con PREZISTA®/rtv)	El uso concomitante de los inhibidores de PDE-5 con PREZISTA®/ rtv puede resultar en un aumento de los inhibidores de PDE-5, asociado a eventos adversos, incluyendo hipotensión, síncope, disturbios visuales y priapismo. *Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP):* -Se contraindica la co-administración de PREZISTA/rtv con sildenafil cuando se usa para la hipertensión arterial pulmonar. (Ver contraindicaciones). - Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con tadalafil co-administrado con PREZISTA/rtv, se justifica un ajuste de la dosis para tadalafil: En pacientes que han recibido PREZISTA/rtv durante al menos 1 semana, comience con tadalafil a 20 mg una vez al día y aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual. Para los pacientes que reciben tadalafil y comienzan con PREZISTA/rtv: discontinuar el uso de tadalafil al menos 24 horas previas al inicio de PREZISTA/rtv y evitar el uso de tadalafil durante el inicio de PREZISTA/rtv. Luego de al menos 1 semana después de iniciar PREZISTA/rtv, reanudar tadalafil a 20 mg una vez al día y subir a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual. Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil: 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.

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

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

Además de las drogas incluidas en la Tabla 16, la interacción entre PREZISTA/rtv y las siguientes drogas fue evaluada en estudios clínicos y no se necesitan ajustes de dosis para ninguna droga [Ver *Farmacología Clínica*]: atazanavir, efavirenz, nevirapina, omeprazol, ranitidina, y tenofovir disoproxil fumarato.

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

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

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

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

No se han llevado a cabo estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción conducidos con al darunavir no han demostrado embriotoxicidad o teratogenicidad en ratones, ratas y conejos. Sin embargo, debido a la biodisponibilidad limitada al darunavir en animales y/o limitaciones de la dosificación, las exposiciones plasmáticas (valores de AUC) fueron de aproximadamente un 50% en ratones y ratas y de un 5% en conejos de los obtenidos en seres humanos en la dosis clínica recomendada reforzada con ritonavir.

En el estudio del desarrollo pre- y pos-natal de la rata, una reducción en el aumento del peso corporal de las cría fue observada con darunavir solamente o en combinación con ritonavir durante la lactancia. Esto fue debido a la exposición de las crías a sustancias medicinales a través de la leche. El desarrollo sexual, la fertilidad o la performance de apareamiento de las crías no fueron afectados por el tratamiento materno con darunavir solo o en combinación con ritonavir. Las exposiciones plasmáticas máximas alcanzadas en ratas fueron de

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

aproximadamente un 50% de los obtenidos en seres humanos en dosis clínicas recomendadas reforzadas con ritonavir.

En el estudio de toxicidad de ratas jóvenes donde las ratas fueron administradas directamente con darunavir, se produjeron muertes desde el día post-natal 5 hasta el 11 con niveles de exposición plasmática que variaron de 0,1 a 1,0 de los niveles de exposición humana. En un estudio de toxicología en la rata de 4 semanas de duración, cuando se inició la dosificación en el día post-natal 23 (el equivalente humano de 2 a 3 años de edad), no se observaron muertes con una exposición plasmática (en combinación con ritonavir) de 0,1 de los niveles de exposición plasmática en humanos.

Lactancia

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

Uso pediátrico

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

No se ha establecido la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de PREZISTA/rtv en pacientes pediátricos de 3 a <6 años de edad.

No administrar PREZISTA/rtv una vez al día en pacientes pediátricos.

La seguridad, el perfil farmacocinético y las respuestas virológicas e inmunológicas de PREZISTA/rtv fueron evaluadas en pacientes pediátricos de 6 a <18 años de edad que pesaban al menos 20 kg, infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento (Ver *Reacciones Adversas, Farmacología Clínica y Estudios Clínicos*]

La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas a la droga en pacientes pediátricos fueron comparables con aquellos observados en adultos [Ver *Reacciones Adversas*]. Por favor, remítase a Dosis y Administración para las recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos de 6 a <18 años de edad y que pesen al menos 20 kg.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de PREZISTA no incluyeron suficientes cantidades de pacientes de 65 o mayores para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes. En general, se deben tomar precauciones en la administración y el monitoreo de PREZISTA en los pacientes mayores que reflejan la mayor frecuencia de la función hepática disminuida, y de la enfermedad concomitante u otra terapia medicinal [ver *Farmacología Clínica*].

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 346 A.N.M.A.T.

Deterioro hepático:

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

Deterioro Renal:

Un análisis farmacocinético de la población demostró que la farmacocinética de darunavir no se vio significativamente afectada en los sujetos infectados con VIH con deterioro renal moderado (CLcr entre 30-60 mL/min, n=20). No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes infectados con VIH-1 con deterioro renal severo o con insuficiencia renal terminal; no obstante, debido a que el clearance renal de darunavir es limitado, no se espera una disminución en el clearance corporal total en pacientes con deterioro renal. Debido a que darunavir y ritonavir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que sean eliminados significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal [ver *Farmacología Clínica*]

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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 (≥ 5%) de intensidad al menos moderada (≥ grado 2) fueron diarrea y

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos F 347 A.N.M.A.T.

cefalea. El 2% de los sujetos en el grupo de PREZISTA/rtv discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas.

En la Tabla 17 se indican las reacciones adversas a PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día de intensidad al menos moderada (≥ Grado 2) en pacientes adultos infectados con VIH-1 sin experiencia en el tratamiento antirretroviral:

Tabla 17: Reacciones adversas a PREZISTA/rtv 800/100 mg al día de intensidad al menos moderada (≥ Grado 2) en pacientes adultos infectados con VIH-1 sin experiencia en tratamiento antirretroviral		
	Estudio Randomizado TMC114C-211	
Órgano o Sistema, **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		
Astenia		
Fatiga	<1% <1%	0% 2%
Trastornos hepatobiliares		
Hepatitis aguda (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad)	<1%	<1%
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Anorexia	1%	<1%
Diabetes mellitus	<1%	<1%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 348 A.N.M.A.T.

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%
Lipodistrofia	0,3%	0,6%
Prurito	0,9%	0,6%
Rash	1,7%	4,0%
Síndrome de Stevens-Johnson	0,3%	0%
Urticaria	0,9%	0,3%

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

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 anormalidades 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 **Término preferido, %**	**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%

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 34P A.N.M.A.T.

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%
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 751-1200 mg/dl	1%	4%
Grado 4	>13,56 mmoL/L > 1200 mg/dl	<1%	<1%
Colesterol total			
Grado 2	6,20-7,77 mmoL/L 240-300 mg/dl	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%

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 350 A.N.M.A.T.

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	4,1%	1,7%
Grado 3	> 2,0 a ≤ 5,0 x ULN	2,6%	2,6%
Grado 4	> 5,0 x ULN	0%	0,6%

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

Pacientes adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral:

Estudio TMC114-C214

La evaluación de la seguridad se basa en todos los datos 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 (≥ 5%) de intensidad al menos moderada (≥ 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.

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

FOLIO 354 A.N.M.A.T.

En la Tabla 18 se indican las reacciones adversas a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día de intensidad al menos moderada (≥ grado 2) en pacientes adultos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral:

Tabla 18: Reacciones adversas a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día* de intensidad al menos moderada (≥ Grado 2) en pacientes adultos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral		
	Estudio Randomizado TMC114-C214	
Órgano o Sistema, Término preferido, %	**PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + TBO N=298**	**lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces al día + 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%

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

Evaluación de Medicamentos FOLIO 352 A.N.M.A.T.

Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	2%	3%
Trastornos psiquiátricos		
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%
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			

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 353
A.N.M.A.T.

Grado 2 Grado 3 Grado 4	> 2,5 a ≤ 5,0 x ULN > 5,0 a ≤ 10,0 x ULN > 10,0 x ULN	<1% <1% 0%	0% <1% 0%
Hiperbilirubinemia Grado 2 Grado 3 Grado 4	 > 1,5 a ≤ 2,5 x ULN > 2,5 a ≤ 5,0 x ULN > 5,0 x ULN	 0% <1% <1%	 1% 0% 0%
Triglicéridos Grado 2 Grado 3 Grado 4	 5,65-8,48 mmol/L 500-750 mg/dl 8,49-13,56 mmol/L 751-1200 mg/dl >13,56 mmol/L > 1200 mg/dl	 11% 7% 2%	 11% 9% 5%
Colesterol total Grado 2 Grado 3	 6,20-7,77 mmol/L 240-300 mg/dl >7,77 mmol/L > 300 mg/dl	 24% 8%	 19% 11%
Colesterol LDL Grado 2 Grado 3	 4,13-4,90 mmol/L 160-190 mg/dl >7,77 mmol/L ≥ 191 mg/dl	 13% 7%	 11% 8%
Niveles altos de glucosa Grado 2 Grado 3	 6,95-13,88 mmol/L 126-250 mg/dl 13,89-27,75 mmol/L 251-500 mg/dl	 8% <1%	 9% <1%

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 354 A.N.M.A.T.

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

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

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

La evidencia de eficacia comparable de PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día y PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día en pacientes que recibieron tratamiento sin RAMs de darunavir se basa en el análisis de 48 semanas del Ensayo Fase III ODIN.

ODIN es un ensayo randomizado y abierto que compara PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día en pacientes infectados con VIH-1 que recibieron tratamiento en los cuales la prueba de resistencia genotípica de pre-selección no demostró RAMs para darunavir (es decir no presentaba, V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) y una carga viral de >1.000 RNA de VIH-1 copias/ml. Ambos grupos usaron un régimen de base optimizado que consistió en ≥2 NRTIs seleccionados por el investigador.

Las características demográficas y de admisión fueron equilibradas en el grupo que recibió PREZISTA/rtv una vez al día y el grupo que recibió PREZISTA/rtv dos veces al día. En total, los 590 pacientes tuvieron una mediana de edad de 40 años (rango 18-77), 64% fueron hombres; 36, blancos; 26%, negros; 18%, hispanos y 15%, asiáticos. El RNA de VIH-1 plasmático promedio medio en la admisión fue de 4,16 $\log_{10}$ copias/ml y la mediana del recuento de células CD4+ de la admisión fue de 228 x 10^6 células/l (rango 24 – 1306 x 10^6 células/l).

La siguiente tabla muestra los datos de eficacia del análisis de las 48 semanas del ensayo ODIN:

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 355 A.N.M.A.T.

ODIN			
Resultados	PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día + OBR N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + OBR N=296	Diferencia de tratamiento (IC 95%)
RNA de VIH-1 < 50 copias/ml [a]	212 (72,1%)	210 (70,9%)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Cambio de registro de ARN de VIH-1 medio desde la admisión (log_{10} copias/mL) [e]	-1,84	-1,80	-0,04[d] (-0,24; 0,16)
Cambio de recuento de células CD4+ medio desde la admisión (x 10^6/l)[c]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Imputaciones de acuerdo con el algoritmo de TLOVR (del acrónimo en inglés de tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica)

[b] En base a una aproximación normal de la diferencia en el % de respuesta

[c] Imputación de última observación realizada

[agua] Diferencia en medias

[e] NC=F

En el análisis de las 48 semanas, la respuesta virológica definida como una carga viral de RNA de VIH-1 plasmática confirmada < 50 copias/ml, fue de 72,1% para el grupo que recibió PREZISTA/rtv una vez al día y 70,9% para el grupo que recibió PREZISTA/rtv dos veces al día. Las comparaciones estadísticas entre los grupos de tratamiento en la semana 48 confirmaron la no inferioridad de PREZISTA/rtv una vez al día versus PREZISTA/rtv dos veces al día tanto para la población con ITT como para la OP (valor de p < 0,001)

Reacciones adversas serias:

Las siguientes reacciones adversas serias de intensidad al menos moderada (≥ 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.

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos A.N.M.A.T. FOLIO 356

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 anormalidades de la química clínica que los sujetos que recibían PREZISTA/ rtv que no estaban co-infectados, excepto por el aumento de enzimas hepáticas [*ver Advertencias y Precauciones*]. La exposición farmacocinética en los sujetos co-infectados fue comparable con la de los sujetos sin co-infección.

Experiencia en Ensayos Clínicos: Pacientes Pediátricos.

PREZISTA/rtv ha sido estudiado en 80 pacientes pediátricos de 6 a <18 años de edad infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento y que pesaban al menos 20 kg en combinación con otros agentes antirretrovirales (Ver *Uso en Poblaciones Específicas y Estudios Clínicos*].

La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron comparables con aquellos observados en adultos. Las reacciones adversas a PREZISTA/rtv (todos los grados, ≥ 3%) excluyendo las anormalidades de laboratorio reportadas como reacciones adversas, fueron vómitos (13%), diarrea (11%), dolor abdominal (10%), cefalea (9%), rash (5%), náuseas (4%) y fatiga (3%).

Las anormalidades de laboratorio Grado 3 o 4 fueron aumento de ALT (Grado 3: 3%; Grado 4: 1%), aumento de la lipasa pancreática (Grado 3: 1%), aumento del colesterol total (Grado 3: 1%), y aumento de LDL (Grado 3: 3%).

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 rabdomiólisis (asociado con la co-administración de inhibidores de la reductasa HMG-CoA y PREZISTA)

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

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

FOLIO 357 A.N.M.A.T.

1600 mg de la formulación del comprimido de darunavir en combinación con ritonavir se han administrado a voluntarios sanos sin efectos sintomáticos inconvenientes.

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

Los comprimidos de PREZISTA® (darunavir) de 75 mg se suministran como comprimidos blancos, con forma capsulada, revestidos con película que contienen darunavir etanolato equivalente a 75 mg de darunavir por comprimido. Cada comprimido está grabado con "75" en una cara y "TMC" en la otra cara.

Los comprimidos de PREZISTA® 75 mg están envasados en frascos conteniendo 480 comprimidos.

Los comprimidos de PREZISTA® (darunavir) de 150 mg se suministran como comprimidos blancos, con forma ovalada, revestidos con película que contienen darunavir etanolato equivalente a 150 mg de darunavir por comprimido. Cada comprimido está grabado con "150" en una cara y "TMC" en la otra cara.

Los comprimidos de PREZISTA® 150 mg están envasados en frascos conteniendo 240 comprimidos.

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 "300MG" 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 "400MG" en una cara y "TMC" en la otra cara.

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

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

FOLIO 358
Dirección de Evaluación de Medicamentos
A.N.M.A.T.

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 "600MG" en una cara y "TMC" 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,

00778 PUERTO RICO

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: __/___/___

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