

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREZISTA[®], comprimidos recubiertos de 600 mg.

COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:
600 mg de darunavir (equivalentes a 650,46 mg de darunavir etanolato).

Consulte los excipientes en la “Lista de excipientes”.

FORMA FARMACÉUTICA

PRESENTACIÓN	Nivel 2
Comprimido de 600 mg	Comprimido recubierto con película. Comprimido de color blanco y forma ovalada, con la impresión “600MG” en una cara y “TMC” en la otra.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

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

En estos momentos se están realizando ensayos clínicos acerca del uso de PREZISTA/rtv en pacientes pediátricos infectados con el VIH.

Posología y forma de administración

PREZISTA debe administrarse siempre con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Por este motivo, debe consultarse la información sobre la prescripción de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con PREZISTA/rtv.

Una vez iniciado el tratamiento con PREZISTA, debe advertirse a los pacientes de que no deben alterar la dosis ni interrumpir el tratamiento sin indicación del médico.

Adultos

Pacientes que nunca habían recibido inhibidores de la proteasa

La posología de PREZISTA recomendada es de 800 mg una vez al día (q.d.) administrada con ritonavir 100 mg q.d. y con las comidas. El tipo de alimentos ingeridos no afecta a la exposición a darunavir. El ritonavir (100 mg q.d.) se usa como potenciador farmacocinético de darunavir (ver secciones Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes que ya habían recibido inhibidores de la proteasa

La posología de PREZISTA recomendada es de 600 mg dos veces al día (b.i.d.) administrada con ritonavir 100 mg b.i.d. y con las comidas. El tipo de alimentos ingeridos no afecta a la exposición a darunavir. El ritonavir (100 mg b.i.d.) se usa como potenciador farmacocinético de darunavir (ver secciones Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas).

Niños (menores de 12 años de edad) y adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La seguridad y eficacia de PREZISTA/rtv en este tipo de población es objeto de estudio en la actualidad. En estos momentos, los datos disponibles son insuficientes para recomendar una dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos relativos al uso de PREZISTA/rtv cuando se administra conjuntamente a pacientes con insuficiencia hepática grave; de ahí que no puedan recomendarse pautas posológicas específicas. PREZISTA/rtv debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes especiales de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

Embarazo y posparto

No se requieren ajustes de la dosis de darunavir/ritonavir durante el embarazo y el posparto. Deberán tomarse precauciones en el caso de pacientes con medicamentos concomitantes que puedan disminuir aún más la exposición a darunavir (ver secciones Embarazo y lactancia y Propiedades farmacocinéticas).

Forma de administración

Administración oral.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a darunavir o a cualquiera de los excipientes.

Darunavir y ritonavir son inhibidores de la isoforma 3A del citocromo P450 (CYP3A). PREZISTA/rtv no debe administrarse conjuntamente con medicamentos que presenten una alta dependencia de la CYP3A para su aclaramiento, y en los que el incremento de las concentraciones plasmáticas se asocie con acontecimientos adversos graves o que supongan una amenaza para la vida (índice terapéutico estrecho). Estos medicamentos son principalmente: astemizol, alfuzosina, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática), dronedarona, elbasvir/grazoprevir, sildenafilo (cuando se administran para tratar la hipertensión arterial

pulmonar), terfenadina, lovastatina, lurasidona, midazolam (oral), triazolam, cisaprida, pimozida, ranolazina, simvastatina y los alcaloides de cornezuelo del centeno (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los pacientes que toman PREZISTA no deben recibir productos con contenido de rifampicina o hierba de San Juan, debido a que la coadministración puede dar como resultado una concentración plasmática reducida de darunavir. Esto puede resultar en la pérdida de efectos terapéuticos y desarrollo de resistencia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es aconsejable advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura la infección por VIH, y que no se ha demostrado que prevenga la transmisión del virus. Deberán, por ello, seguir tomándose las precauciones pertinentes.

En estos momentos, los datos disponibles son insuficientes para recomendar una dosis determinada en niños.

Ancianos: puesto que la información disponible sobre el uso de PREZISTA/rtv en pacientes de 65 años o más es limitada, deberán tomarse precauciones durante la administración de PREZISTA a pacientes de edad avanzada, en razón de la mayor frecuencia de reducción de la función hepática y de enfermedades concomitantes o de otros tratamientos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

La biodisponibilidad oral absoluta de una única dosis de 600 mg de PREZISTA (solo) fue de aproximadamente el 37% y aumentó hasta cerca del 82% en presencia de 100 mg de ritonavir dos veces al día. El efecto de potenciación farmacocinética global de ritonavir consistió en aumentar unas 14 veces la exposición sistémica de darunavir cuando se administró una única dosis de 600 mg de PREZISTA por vía oral junto con ritonavir a razón de 100 mg, dos veces al día. Por lo tanto, PREZISTA solo debe administrarse en combinación con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

El incremento de la dosis de ritonavir no afectó de forma considerable a las concentraciones de darunavir. No se recomienda alterar la dosis de ritonavir.

Reacciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico (N=3063), el 0,4% de los pacientes comunicó reacciones cutáneas graves, que pueden estar acompañadas de fiebre y/o aumento de las transaminasas. Raramente se ha comunicado síndrome de Stevens Johnson (< 0,1%). Tras su comercialización, muy raramente se han comunicado necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y pustulosis exantemática aguda generalizada (< 0,01%). Si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con PREZISTA. Entre ellos se pueden citar los siguientes: erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Se produjeron erupciones (de todos los grados e independientemente de su causa) en el 10,3% de los pacientes tratados con PREZISTA (ver sección Reacciones adversas). En su mayoría, las erupciones fueron leves o moderadas, se produjeron con más frecuencia en las cuatro primeras semanas del tratamiento y se resolvieron con dosis continuadas. La tasa de interrupciones debidas a erupciones en pacientes tratados con PREZISTA/rtv fue del 0,5%.

Las erupciones fueron más frecuentes entre los sujetos tratados previamente, que recibieron pautas de PREZISTA/rtv + raltegravir, que en los que recibieron PREZISTA/rtv sin raltegravir, o raltegravir sin PREZISTA/rtv. Sin embargo, las erupciones que se consideraron asociadas al fármaco ocurrieron con una frecuencia similar en los tres grupos. Estas erupciones fueron de intensidad leve a moderada y no limitaron la terapia. No hubo suspensiones del tratamiento debidas a la erupción.

Darunavir contiene sulfonamida. PREZISTA debe usarse con precaución en pacientes con alergia conocida a la sulfonamida. En estudios clínicos con PREZISTA/rtv, la incidencia y la severidad del exantema fueron similares entre los pacientes con historial de alergia a la sulfonamida y los pacientes sin historial de alergia.

Pacientes con patologías coexistentes

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos relativos al uso de PREZISTA/rtv cuando se administra conjuntamente a pacientes con insuficiencia hepática grave; de ahí que no puedan recomendarse pautas posológicas específicas. PREZISTA/rtv debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave. A partir de datos que demostraban que los parámetros farmacocinéticos de darunavir en el estado de equilibrio, en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, eran comparables a los de los sujetos sanos, puede deducirse que no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Hepatotoxicidad

Se ha comunicado hepatitis inducida por fármacos (por ejemplo, hepatitis aguda o hepatitis citolítica) relacionada con PREZISTA/rtv. Durante el programa de desarrollo clínico (N=3063), se comunicó hepatitis en el 0,5% de los pacientes que recibieron terapia combinada con PREZISTA/rtv. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluidos los que padecen hepatitis B o C, tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías en la función hepática, incluidos acontecimientos hepáticos adversos graves.

Deben realizarse pruebas de laboratorio antes de iniciar la terapia con PREZISTA/rtv y se debe supervisar a los pacientes durante el tratamiento. Debe considerarse realizar un control más exhaustivo de los valores de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica subyacente o cirrosis, o pacientes que antes del tratamiento muestren un aumento de las transaminasas, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con PREZISTA/rtv.

Si se detectan evidencias de aparición o empeoramiento de la enfermedad hepática en pacientes tratados con PREZISTA/rtv (incluido el aumento clínicamente significativo de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, dolor en el hígado con la palpación o hepatomegalia) deberá considerarse la interrupción definitiva o transitoria del tratamiento.

Insuficiencia renal

Puesto que el aclaramiento renal de darunavir es escaso, no se prevé una disminución del aclaramiento total en pacientes con insuficiencia renal. Dado que darunavir y ritonavir se ligan firmemente a las proteínas plasmáticas, no es probable que se vean afectados significativamente por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes hemofílicos

Se ha comunicado el aumento de los procesos hemorrágicos, incluidos hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con IP. Algunos pacientes recibieron factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos estudiados, se continuó el tratamiento con IP o se retomó si había sido temporalmente interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción. Los pacientes hemofílicos deberán, por tanto, ser conscientes de la posibilidad de un aumento de los episodios hemorrágicos.

Hiperglucemia

Se han detectado casos de diabetes mellitus de nueva aparición, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus preexistente en pacientes sometidos a tratamiento antirretroviral, incluidos los IP. En algunos de estos pacientes, la hiperglucemia fue grave y, en ciertos casos, estuvo también asociada a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban patologías concomitantes, algunas de las cuales requirieron tratamiento con agentes que se han asociado al desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Redistribución de la grasa corporal y alteraciones metabólicas

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados con el VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos son, hoy por hoy, desconocidas. Los conocimientos sobre el mecanismo de acción son incompletos. Se ha propuesto la hipótesis de que existe una conexión entre la lipomatosis visceral y los IP, y entre la lipoatrofia y los ITIAN (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos). Se ha asociado un riesgo más alto de lipodistrofia a factores individuales, como edad avanzada de los pacientes, y a factores relacionados con los medicamentos, tales como la mayor duración de los tratamientos antirretrovirales y las alteraciones metabólicas asociadas. El reconocimiento clínico debería incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa corporal. También debería tomarse en consideración la medida en ayunas de los lípidos plasmáticos y glucosa en sangre. Las alteraciones de los lípidos deberán tratarse del modo clínicamente apropiado (ver sección Reacciones adversas).

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

En pacientes infectados con el VIH con inmunodeficiencia severa en el momento de comenzar el tratamiento antirretroviral combinado, puede producirse una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, dando lugar a una situación clínica grave o a un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses del tratamiento antirretroviral combinado. Son ejemplos claros la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser examinado y, cuando sea necesario, tratado. También se han comunicado trastornos autoinmunes, tales como la enfermedad de Graves-Basedow al comienzo de la reconstitución inmune. Sin embargo, el momento de la aparición es más variable, y puede ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento (ver sección Reacciones adversas).

Interacciones medicamentosas (ver secciones Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Darunavir cuando es utilizado en combinación con ritonavir es un inhibidor de CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La administración conjunta de PREZISTA y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A o CYP2D6, o bien, transportados por P-gp, puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos que, a su vez, puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por la acción de la CYP3A. Es de esperar que los medicamentos que inducen la actividad de la CYP3A incrementen el aclaramiento de darunavir y ritonavir, resultando en concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir más bajas.

La administración conjunta con otros medicamentos que inhiban la actividad de la CYP3A puede reducir el aclaramiento de darunavir y ritonavir, resultando en concentraciones plasmáticas más altas de darunavir y ritonavir.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Darunavir, cuando se administra en combinación con ritonavir, es un inhibidor de CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La coadministración de PREZISTA/rtv y medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A o CYP2D6, o bien, transportados por P-gp, puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos que, a su vez, puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por el CYP3A. Se espera que los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, resultando en concentraciones plasmáticas disminuidas de darunavir y ritonavir. La administración concomitante con otros medicamentos que inhiben el CYP3A puede disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir y puede resultar en concentraciones plasmáticas aumentadas de darunavir y ritonavir.

Medicamentos antirretrovirales

Inhibidores de transferencia de cepa de integrasa

DOLUTEGRAVIR

PREZISTA/rtv (600/100 mg b.i.d.) no tuvo efectos de relevancia clínica ante la exposición a dolutegravir. Al comparar un estudio cruzado con los datos históricos de farmacocinética, dolutegravir no tuvo un efecto de importancia clínica en la farmacocinética de darunavir. La coadministración de PREZISTA/rtv con dolutegravir puede realizarse sin ajuste de dosis.

ELVITEGRAVIR

Cuando se administra PREZISTA/rtv (600/100 mg b.i.d.) en combinación con elvitegravir, la dosis de elvitegravir debe ser de 150 mg una vez al día.

No se han establecido la farmacocinética y las recomendaciones posológicas para otras dosis de darunavir o con elvitegravir/cobicistat. Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de elvitegravir y PREZISTA/rtv en dosis que no sean de 600/100 mg b.i.d.

No se recomienda la coadministración de PREZISTA/rtv y elvitegravir en presencia de cobicistat.

RALTEGRAVIR

Algunos ensayos clínicos sugieren que el raltegravir puede causar una modesta disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir. A la fecha, el efecto del raltegravir sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser de relevancia clínica. La administración conjunta de PREZISTA con una dosis baja de ritonavir y raltegravir puede utilizarse sin ajustes de dosis.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN/ITIANt)

DIDANOSINA

PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) no tuvo un efecto significativo sobre la exposición a didanosina. Puede procederse a la coadministración de PREZISTA con 100 mg de ritonavir y didanosina sin necesidad de realizar ajustes de dosis.

Se recomienda administrar didanosina en ayunas. Se debe administrar didanosina 1 hora antes o 2 horas después de PREZISTA/rtv (que se administra con las comidas).

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Los resultados de un ensayo de interacción con tenofovir (tenofovir disoproxil fumarato, 300 mg una vez al día) demostraron que la exposición sistémica a tenofovir se veía incrementada en un 22% si se coadministraba con PREZISTA/rtv (300/100 mg b.i.d.). No obstante, no se considera que este hallazgo sea clínicamente relevante. No se produjeron cambios en la excreción urinaria de tenofovir o darunavir durante la administración conjunta. Tenofovir no ejerció una influencia significativa en la exposición a darunavir. No se precisan, por tanto, ajustes en las dosis de PREZISTA, ritonavir o tenofovir disoproxil fumarato cuando estos fármacos se administran conjuntamente.

OTROS ITIAN

Dadas las diferentes vías de eliminación de los demás ITIAN (zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, estavudina, lamivudina y abacavir), que son de excreción principalmente renal, no se espera que estos fármacos presenten interacciones con PREZISTA/rtv.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)

DELAVIRDINA

La administración concomitante de PREZISTA/rtv y delarvidina puede aumentar las concentraciones de darunavir y delarvidina (inhibición del CYP3A).

Las dosis apropiadas de PREZISTA/rtv y delarvidina no han sido establecidas. No está recomendada la combinación de PREZISTA/rtv y delarvidina.

ETRAVIRINA

En un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) y etravirina se produjo una reducción del 37% en la exposición a etravirina en presencia de PREZISTA/rtv; no se produjo ningún cambio en la exposición a darunavir. En consecuencia, PREZISTA/rtv puede administrarse conjuntamente con etravirina 200 mg dos veces al día sin necesidad de ajustar la dosis.

EFAVIRENZ

Se ha llevado a cabo un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (300/100 mg dos veces al día) y efavirenz (600 mg una vez al día). En presencia de efavirenz, se observó un descenso del 13% en la exposición a darunavir. La exposición a efavirenz se vio incrementada en un 21% al ser administrado junto con PREZISTA/rtv. Puesto que esta diferencia no se considera relevante desde el punto de vista clínico, puede recurrirse a la combinación de PREZISTA/rtv y efavirenz sin ajustes posológicos.

NEVIRAPINA

Los resultados de un ensayo de interacción con PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) y nevirapina (200 mg dos veces al día) demostraron que la exposición a darunavir no se veía afectada por la administración concomitante de nevirapina. La exposición a nevirapina se incrementó en un 27% (en comparación con controles históricos) al ser administrada junto con PREZISTA/rtv. Puesto que esta diferencia no se considera relevante desde el punto de vista clínico, puede recurrirse a la combinación de PREZISTA/rtv y nevirapina sin ajustes posológicos.

RILPIVIRINA

En un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (800/100 mg por día) y rilpivirina (150 mg por día), no se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición a darunavir. La exposición a rilpivirina aumentó en un 130% (2,3 veces) cuando se administró en combinación con PREZISTA/rtv. Dado que esta diferencia no se considera clínicamente relevante, se puede utilizar la combinación de PREZISTA/rtv y rilpivirina sin ajustes de dosis.

Inhibidores de la proteasa del VIH (IP)

RITONAVIR

El efecto de potenciación farmacocinética global de ritonavir consistió en aumentar unas 14 veces la exposición sistémica de darunavir cuando se administró una única dosis de 600 mg de PREZISTA por vía oral junto con ritonavir a razón de 100 mg, dos veces al día. Por lo tanto, debe administrarse PREZISTA exclusivamente en combinación con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético.

LOPINAVIR/RITONAVIR

Los resultados de los ensayos de interacción con PREZISTA, con o sin ritonavir y lopinavir/ritonavir (1200 mg de darunavir dos veces al día con o sin 100 mg de ritonavir dos veces al día y 400/100 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día o 533/133,3 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día) demostraron un descenso de la exposición (AUC) a darunavir del 40%. No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda administrar PREZISTA/rtv conjuntamente con lopinavir/ritonavir.

SAQUINAVIR

En un ensayo de interacción entre PREZISTA (400 mg dos veces al día), saquinavir (1000 mg dos veces al día) y ritonavir (100 mg dos veces al día), la exposición a darunavir disminuyó en un 26% en presencia de saquinavir/rtv y la exposición a saquinavir no se vio afectada por la presencia de PREZISTA/rtv. No se recomienda la combinación de saquinavir y PREZISTA, con o sin una dosis reducida de ritonavir.

ATAZANAVIR

Un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) y atazanavir (300 mg una vez al día) demostró que la exposición sistémica a darunavir y atazanavir no se vio significativamente afectada al ser administrados conjuntamente. Atazanavir puede administrarse junto con PREZISTA/rtv.

INDINAVIR

En un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) e indinavir (800 mg dos veces al día), la exposición a darunavir se vio incrementada en un 24% en presencia de indinavir/rtv; la exposición a indinavir se vio incrementada en un 23% en presencia de PREZISTA/rtv. En combinación con PREZISTA/rtv y en caso de intolerancia, la dosis de indinavir de 800 mg dos veces al día debería ajustarse a 600 mg dos veces al día.

OTROS IPS DEL VIH

No se han estudiado los efectos de la coadministración de PREZISTA/rtv e IP distintos de lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir e indinavir. Por ello, no se recomienda la coadministración.

Antagonista de CCR5

MARAVIROC

Cuando se administra en combinación con PREZISTA/rtv, la dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día.

Un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (600/100 mg b.i.d.) y maraviroc (150 mg b.i.d.) demostró que, en presencia de PREZISTA/rtv, la exposición a maraviroc aumentó en un 305%. No hubo un efecto aparente de maraviroc sobre la exposición a darunavir/ritonavir.

Otros medicamentos

Agentes reductores de ácidos

Antagonistas receptores de H₂

RANITIDINA

La coadministración de ranitidina (150 mg b.i.d.) o de PREZISTA/rtv (400/100 mg b.i.d.) no afectó a la exposición a darunavir. PREZISTA/rtv puede coadministrarse con antagonistas de receptores de H₂ sin necesidad de ajustar la dosis.

Inhibidores de bomba de protones

OMEPRAZOL, PANTOPRAZOL, RABEPRAZOL

La coadministración de omeprazol (20 mg q.d.) y PREZISTA/rtv (400/100 mg b.i.d.) no afectó a la exposición a darunavir. PREZISTA/rtv y los inhibidores de bomba de protones pueden administrarse sin necesidad de ajustar la dosis.

Antagonista de adrenorreceptores alfa 1

ALFUZOSINA

La exposición a alfuzosina puede aumentar cuando se coadministra con PREZISTA/rtv. Está contraindicado el consumo concomitante de PREZISTA/rtv con alfuzosina.

Antianginosos

RANOLAZINA

La exposición a ranolazina puede aumentar (inhibición de CYP3A) cuando se coadministra con PREZISTA/rtv. Está contraindicado el consumo concomitante de PREZISTA/rtv con ranolazina.

Antiarrítmicos

AMIODARONA, BEPRIDIL, DISOPIRAMIDA, DRONEDARONA, FLECAINIDA, MEXILETINA, PROPAFENONA, LIDOCAÍNA SISTÉMICA Y QUINIDINA

La exposición a estos antiarrítmicos puede aumentar cuando se coadministran con PREZISTA/rtv. Se recomienda precaución y control terapéutico de los fármacos antiarrítmicos siempre que sea posible. Está contraindicado el consumo de PREZISTA/rtv con dronedarona.

DIGOXINA

Un ensayo de interacción con PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) y una dosis única de digoxina (0,4 mg) mostró un incremento en el AUC_{last} de digoxina del 77% (la relación entre las medias de mínimos cuadrados (LSM) fue de 1,77, con un IC del 90% de 0,90 a 3,50). Cuando se administra digoxina conjuntamente con PREZISTA/rtv, se recomienda prescribir inicialmente la dosis mínima de digoxina e ir ajustándola hasta obtener el efecto clínico deseado. Para facilitar este ajuste, puede ser útil controlar las concentraciones de digoxina en suero.

Anticoagulantes

APIXABÁN, DABIGATRÁN ETEXILATO, RIVAROXABÁN

La coadministración de PREZISTA/rtv con estos anticoagulantes puede aumentar las concentraciones del anticoagulante (inhibición de CYP3A y/o P--glicoproteína).

La administración concomitante de PREZISTA/rtv y rivaroxabán no está recomendada.

La combinación de PREZISTA/rtv y dabigatrán etexilato debe ser utilizada con precaución y no está recomendada en sujetos con insuficiencia renal severa.

La dosis recomendada de apixabán cuando se coadministra con PREZISTA/rtv es de 2,5 mg dos veces al día.

WARFARINA

Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas por la administración conjunta de PREZISTA/rtv. Se recomienda controlar el índice internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con PREZISTA/rtv.

Anticonvulsivos

FENOBARBITAL Y FENITOÍNA

El fenobarbital y la fenitoína son inductores de las enzimas CYP450. El PREZISTA/rtv no debe administrarse junto con estas medicinas, dado que la administración conjunta podría causar una significativa disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto podría causar la pérdida del efecto terapéutico de PREZISTA.

CARBAMAZEPINA

Un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) y carbamazepina (200 mg dos veces al día) mostró que la exposición a darunavir, administrado conjuntamente con ritonavir, no se ve afectada por la carbamazepina. La exposición a ritonavir (AUC_{12h}) se redujo en un 49%. La AUC_{12h} de la carbamazepina se incrementó en un 45%. No se recomienda ajustar la dosis de PREZISTA/rtv. Si resulta preciso combinar PREZISTA/rtv con carbamazepina, deberá vigilarse a los pacientes en previsión de posibles reacciones adversas asociadas a la carbamazepina. Deberán vigilarse las concentraciones de carbamazepina y deberá ajustarse su dosis hasta obtener una respuesta adecuada. De acuerdo con la evidencia existente, en presencia de PREZISTA/rtv puede ser preciso reducir la dosis de carbamazepina entre un 25% y un 50%.

Antimaláricos

ARTEMETER/LUMEFANTRINA

En un estudio de interacción entre PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) y artemeter/lumefantrina (80/480 mg, en 6 dosis administradas a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas), se demostró un aumento de 2,75 veces en la exposición a la lumefantrina, mientras que la exposición al darunavir no se vio afectada. La exposición al artemeter y a su metabolito activo, la dihidroartemisinina, disminuyó en un 16% y un 18% respectivamente. Se puede utilizar la combinación de PREZISTA con artemeter/lumefantrina sin ajustar las dosis. Sin embargo, debido al aumento de la exposición a la lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.

Antigotosos

COLCHICINA

El uso concomitante de colchicina y PREZISTA/rtv puede aumentar la exposición a colchicina. Se recomienda hacer los siguientes ajustes en la dosis de colchicina. Para tratar los ataques de gota en pacientes que están en tratamiento con PREZISTA/rtv, la dosis de colchicina recomendada es de 0,6 mg, seguida de 0,3 mg una hora más tarde. Repetir el tratamiento no antes de 3 días. Para la profilaxis de los ataques de gota en pacientes que están en tratamiento con PREZISTA/rtv, la dosis de colchicina recomendada es de 0,3 mg una vez al día, en días alternos. Para tratar la fiebre mediterránea familiar en pacientes que están en tratamiento con PREZISTA/rtv, la dosis máxima recomendada de colchicina es de 0,6 mg una vez al día (se pueden administrar 0,3 mg dos veces al día). Está contraindicada la administración de PREZISTA/rtv con colchicina en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Antihistamínicos

ASTEMIZOL, TERFENADINA

La exposición a estos antihistamínicos puede aumentar cuando se coadministran con PREZISTA/rtv. Está contraindicado el consumo concomitante de PREZISTA/rtv con astemizol o terfenadina.

Antineoplásicos

DASATINIB, EVEROLIMÚS, NILOTINIB, VINBLASTINA, VINCRISTINA

Se espera que las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos aumenten con la coadministración de PREZISTA/rtv (inhibición de CYP3A), dando como resultado la posibilidad de eventos adversos generalmente asociado con estos agentes. Se debe ejercer precaución al combinar uno de estos agentes antineoplásicos con PREZISTA/rtv. No se recomienda el consumo concomitante de everolimús y PREZISTA/rtv.

Antipsicóticos/neurolépticos

LURASIDONA

El uso concomitante de lurasidona y PREZISTA/rtv puede incrementar la exposición a lurasidona (inhibición del CYP3A4). El uso concomitante de PREZISTA/rtv con lurasidona está contraindicado.

PIMOZIDA

El consumo concomitante de pimozida y PREZISTA/rtv puede aumentar la exposición a pimozida (inhibición de CYP3A y CYP2D6). Está contraindicado el consumo concomitante de PREZISTA/rtv con pimozida.

RISPERIDONA, TIORIDAZINA

El consumo concomitante de risperidona o tioridazina y PREZISTA/rtv puede aumentar la exposición a estos antipsicóticos (inhibición de CYP2D6 y/o P-gp). Puede que sea necesario disminuir la dosis de risperidona o tioridazina al administrarse con PREZISTA/rtv.

QUETIAPINA

El consumo concomitante de quetiapina y PREZISTA/rtv puede aumentar la exposición a quetiapina (inhibición de CYP3A). La dosis de quetiapina debe reducirse sustancialmente al coadministrarse con PREZISTA. Para ver detalles, consulte la información de prescripción de quetiapina.

β-bloqueadores

CARVEDILOL, METOPROLOL, TIMOLOL

La coadministración de PREZISTA/rtv y beta-bloqueadores puede aumentar la concentración del beta-bloqueador (inhibición de CYP2D6). Se recomienda realizar una monitorización clínica cuando se coadministra PREZISTA/rtv con beta-bloqueadores y se debería considerar una menor dosis de estos últimos.

Bloqueadores de los canales de calcio

AMLODIPINA, DILTIAZEM, FELODIPINA, NICARDIPINA, NIFEDIPINA, VERAPAMILO

La exposición a los bloqueadores de los canales de calcio puede aumentar cuando se administra en forma concomitante con PREZISTA/rtv (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A). Se recomienda precaución y un control clínico exhaustivo.

Antibacterianos

CLARITROMICINA

Un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) y claritromicina (500 mg dos veces al día) mostró un incremento del 57% en la exposición a claritromicina; la exposición a darunavir no se vio afectada. En pacientes con insuficiencia renal, debe considerarse la reducción de la dosis de claritromicina. Consulte la información de prescripción de claritromicina para la posología recomendada.

Antagonista de los receptores de endotelina

BOSENTÁN

El uso concomitante de bosentán y PREZISTA/rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán. En pacientes que han estado recibiendo PREZISTA/rtv durante al menos 10 días, se comenzará con una dosis de 62,5 mg de bosentán una vez al día o a días alternos, según la tolerancia individual. En pacientes que están en tratamiento con bosentán y que deban iniciar un tratamiento con PREZISTA/rtv, se suspenderá el uso de bosentán al menos 36 horas antes de comenzar con PREZISTA/rtv. Después de un mínimo de 10 días desde el inicio del tratamiento con PREZISTA/rtv, el tratamiento con bosentán se reanudará con una dosis de 62,5 mg una vez al día o a días alternos, según la tolerancia individual.

Corticosteroides: sistémicos/inhalados/nasales

CORTICOSTEROIDES METABOLIZADOS PRINCIPALMENTE POR EL CYP3A (BETAMEASONA, BUDESONIDA, FLUTICASONA, MOMETASONA, PREDNISONA, TRIAMCINOLONA)

El consumo concomitante de corticosteroides y PREZISTA/rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos corticosteroides. El consumo concomitante puede aumentar el riesgo de desarrollar los efectos de los corticosteroides sistémicos, incluido el síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal.

Se recomienda realizar una monitorización clínica cuando se coadministra PREZISTA/rtv con corticosteroides. Deben considerarse otras alternativas, especialmente en casos de uso prolongado.

DEXAMETASONA SISTÉMICA

La dexametasona sistémica induce la isoenzima CYP3A y puede, por tanto, reducir la exposición a darunavir. Esto podría causar la pérdida del efecto terapéutico. De ahí que esta combinación deba usarse con precaución.

Alcaloides del cornezuelo de centeno

ERGOTAMINA, ERGONOVINA, DIHIDROERGOTAMINA Y METILERGONOVINA

La exposición a estos alcaloides del cornezuelo de centeno puede aumentar cuando se coadministran con PREZISTA/rtv. Está contraindicado el consumo concomitante de PREZISTA/rtv con alcaloides del cornezuelo de centeno.

Agentes de motilidad gastrointestinal

CISAPRIDA

La exposición a cisaprida puede aumentar cuando se coadministra con PREZISTA/rtv. Está contraindicado el consumo concomitante de PREZISTA/rtv con cisaprida.

Antivirales de acción directa sobre el virus de la hepatitis C (VHC)

ELBASVIR/GRAZOPREVIR

El uso concomitante de elbasvir/grazoprevir y PREZISTA/rtv puede incrementar la exposición a grazoprevir (inhibición del CYP3A4).

El uso concomitante de PREZISTA/rtv con elbasvir/grazoprevir está contraindicado.

BOCEPREVIR

En un estudio de interacción entre PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) y boceprevir (800 mg tres veces al día), la exposición al darunavir se redujo en un 44% y la exposición al boceprevir se redujo en un 32%. No se recomienda coadministrar PREZISTA/rtv con boceprevir.

TELAPREVIR

En un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) y telaprevir (750 mg cada 8 horas), la exposición a darunavir se redujo en un 40% y la exposición a telaprevir se redujo en un 35%. No se recomienda coadministrar PREZISTA/rtv con telaprevir.

SIMEPREVIR

La coadministración de PREZISTA/rtv (800/100 mg q.d.) y simeprevir aumentó las concentraciones de darunavir y simeprevir (inhibición de CYP3A). En un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (800/100 mg q.d.) y simeprevir (50 mg q.d.), la exposición a este último aumentó en 2,59 veces y la exposición a darunavir aumentó en 1,18 veces. No se recomienda la combinación de PREZISTA/rtv y simeprevir.

Productos fitoterapéuticos

HIERBA DE SAN JUAN

La coadministración de PREZISTA/rtv con productos con contenido de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede producir disminuciones considerables en las concentraciones de darunavir (inducción de CYP3A), lo cual puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico de PREZISTA. Está contraindicada la coadministración de PREZISTA/rtv con productos con contenido de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Inhibidores de reductasa HMG-CoA

ATORVASTATINA, LOVASTATINA, PRAVASTATINA, ROSUVASTATINA, SIMVASTATINA

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como la lovastatina y la simvastatina, dependen en gran medida del metabolismo de la CYP3A y, por tanto, es de esperar que se produzca un marcado incremento en las concentraciones plasmáticas en caso de administración concomitante con PREZISTA/rtv. El incremento en las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa podría causar miopatías, incluida la rabdomiólisis. Está contraindicado el consumo concomitante de PREZISTA/rtv con lovastatina y simvastatina.

Los resultados de un ensayo de interacción con atorvastatina mostraron que ésta (10 mg una vez al día), en combinación con PREZISTA/rtv (300/100 mg dos veces al día), provoca una exposición a atorvastatina inferior tan sólo en un 15% a la obtenida con atorvastatina (40 mg una vez al día) sola. Cuando se desee administrar atorvastatina con PREZISTA/rtv, se recomienda

comenzar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día , que después podría incrementarse gradualmente según la respuesta clínica.

PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) incrementó la exposición a una única dosis de pravastatina (40 mg) en un 80% aproximadamente, pero tan sólo en un subgrupo de pacientes. Cuando sea preciso administrar pravastatina con PREZISTA/rtv, se recomienda comenzar con la dosis más baja posible de pravastatina y ajustarla gradualmente hasta alcanzar los efectos clínicos deseados, vigilando la seguridad de administración.

Un estudio de interacción, que evaluó el uso de PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) en combinación con rosuvastatina (10 mg una vez al día), indicó un aumento de la exposición a rosuvastatina. Se recomienda comenzar con la dosis más baja posible de rosuvastatina y ajustarla gradualmente hasta alcanzar los efectos clínicos deseados, vigilando la seguridad.

Beta-agonista inhalado

SALMETEROL

No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y PREZISTA/rtv. La combinación puede aumentar el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares por salmeterol, incluyendo prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

Inmunosupresores

CICLOSPORINA, EVEROLIMUS, SIROLIMUS, TACROLIMUS

La exposición a estos inmunosupresores puede aumentar cuando se coadministran con PREZISTA/rtv. Se recomienda un control terapéutico de los fármacos inmunosupresores cuando se administren de forma conjunta con PREZISTA/rtv. No se recomienda el consumo concomitante de everolimús y PREZISTA/rtv.

Antifúngicos

KETOCONAZOL, ITRACONAZOL, POSACONAZOL Y VORICONAZOL

Ketoconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol son inhibidores potentes de CYP3A y algunos de los sustratos de CYP3A.

El uso sistémico concomitante de estos antifúngicos con PREZISTA/rtv puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir. Al mismo tiempo, las concentraciones plasmáticas de algunos de estos antifúngicos pueden verse incrementadas por PREZISTA/rtv. Este dato se confirmó en un ensayo de interacción en el que la administración concomitante de ketoconazol (200 mg dos veces al día) y PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día) incrementó la exposición a ketoconazol y darunavir en un 212% y un 42%, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas de voriconazol pueden disminuir en presencia de PREZISTA/rtv. No debe administrarse voriconazol a pacientes recibiendo PREZISTA/rtv a menos que una evaluación de la relación riesgo/beneficio justifique el uso de voriconazol.

Se recomienda monitoreo clínico cuando se co-administra PREZISTA/rtv con posaconazol.

Cuando se requiere la coadministración, la dosis diaria de ketoconazol o itraconazol no debe superar los 200 mg.

Analgésicos narcóticos/Tratamiento para la dependencia a opioides

METADONA

Un ensayo de interacción que investigó el efecto de PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) en un tratamiento estable de mantenimiento con metadona mostró una disminución en el AUC de la metadona R del 16%. De acuerdo con los hallazgos farmacocinéticos y clínicos, no se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se inicia la coadministración de PREZISTA/rtv. Sin embargo, se recomienda el seguimiento clínico, ya que puede ser necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento en algunos pacientes.

BUPRENORFINA/NALOXONA

Los resultados de un ensayo de interacción con PREZISTA/rtv y buprenorfina/naloxona demostraron que la exposición a buprenorfina no se veía afectada por la administración conjunta de PREZISTA/rtv. La exposición del metabolito activo, norbuprenorfina, aumentó en un 46%. No fue necesario ajustar la dosis de buprenorfina. Se recomienda un control clínico exhaustivo si se coadministran PREZISTA/rtv y buprenorfina.

Anticonceptivos

ETINILESTRADIOL Y NORETINDRONA

Los resultados de un ensayo de interacción entre PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) y etinilestradiol y noretindrona demostraron que, en el estado de equilibrio, las exposiciones sistémicas a etinilestradiol y noretindrona descendieron en un 44% y un 14%, respectivamente. Por tanto, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos no hormonales.

Inhibidores de PDE-5

Tratamiento de la disfunción eréctil

AVANAFILO, SILDENAFILO, TADALAFILO, VARDENAFILO

En un ensayo de interacción se observó una exposición sistémica a sildenafil comparable para una única ingestión de 100 mg de sildenafil (solo) y una única ingestión de 25 mg de sildenafil administrado conjuntamente con PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día). La administración concomitante de inhibidores de la PDE5 para tratar la disfunción eréctil, junto con PREZISTA/rtv debe llevarse a cabo con precaución. De estar indicado el uso de PREZISTA/rtv con sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda la administración de sildenafil en una dosis única no superior a 25 mg en 48 horas, de vardenafil en una dosis única no superior a 2,5 mg en 72 horas, o de tadalafil en una dosis única no superior a 10 mg en 72 horas. No se recomienda la coadministración de PREZISTA/rtv y avanafil.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

SILDENAFILO, TADALAFILO

No se ha establecido una dosis segura y efectiva de sildenafil cuando se administra en combinación con PREZISTA/rtv para tratar la hipertensión arterial pulmonar. Existe una mayor probabilidad de eventos adversos asociados al sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de PREZISTA/rtv con sildenafil, usado para tratar la hipertensión arterial pulmonar. Si se trata la hipertensión arterial pulmonar con tadalafil, administrado junto con PREZISTA/rtv, es indispensable ajustar la dosis de tadalafil. En pacientes que han estado recibiendo PREZISTA/rtv durante al menos una semana, hay que comenzar con una dosis de

tadalafilo de 20 mg una vez al día, y aumentar a 40 mg una vez al día, según la tolerancia individual. En pacientes bajo tratamiento con tadalafilo, que deban comenzar un tratamiento con PREZISTA/rtv, se debe interrumpir el uso de tadalafilo al menos 24 horas antes de comenzar con PREZISTA/rtv y se evitará el uso de tadalafilo al principio del tratamiento con PREZISTA/rtv. Al menos una semana después de comenzar con PREZISTA/rtv, se reanudará el tratamiento con tadalafilo 20 mg una vez al día y se aumentará a 40 mg una vez al día, según la tolerancia individual.

Antimicobacterianos

RIFAMPICINA Y RIFAPENTINA

La coadministración de PREZISTA/rtv con rifampicina y rifapentina puede disminuir las concentraciones de darunavir (inducción de CYP3A), lo cual puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de PREZISTA. Está contraindicada la coadministración de PREZISTA/rtv con rifampicina. No se recomienda la coadministración de PREZISTA/rtv y rifapentina.

RIFABUTINA

Rifabutina es un sustrato de las enzimas CYP450. En un ensayo de interacción, en el que se administró PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) con rifabutina (150 mg una vez al día, en días alternos), se observó un incremento del 57% en la exposición sistémica a darunavir. A la vista del perfil de seguridad de PREZISTA/rtv, el incremento de la exposición a darunavir en presencia de rifabutina no requiere el ajuste de la dosis de PREZISTA/rtv. El ensayo de interacción mostró una exposición sistémica comparable para rifabutina entre el tratamiento de 300 mg una vez al día por separado y el de 150 mg en días alternos en combinación con PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día), con un incremento de la exposición al metabolito activo de desacetilribabutino 250. En los pacientes que reciban esta combinación, es recomendable reducir en un 75% la dosis usual de 300 mg/día de rifabutina (que pasaría a ser de 150 mg en días alternos) e incrementar el control de los acontecimientos adversos asociados a la rifabutina.

Antidepresivos

PAROXETINA Y SERTRALINA

En un ensayo de interacción entre paroxetina (20 mg una vez al día) o sertralina (50 mg una vez al día) y PREZISTA/rtv (400/100 mg dos veces al día), la exposición a darunavir no se vio afectada por la presencia de sertralina o paroxetina. La exposición a sertralina y paroxetina se vio reducida en un 49% y un 39%, respectivamente, en presencia de PREZISTA/rtv. Si se administran ISRS conjuntamente con PREZISTA/rtv, se recomienda ajustar meticulosamente la dosis de ISRS, basándose en una valoración clínica de la respuesta antidepresiva. Por otro lado, debería controlarse la respuesta antidepresiva de los pacientes tratados con dosis estables de sertralina o paroxetina que inicien un tratamiento con PREZISTA/rtv.

AMITRIPTILINA, DESIPRAMINA, IMIPRAMINA, NORTRIPTILINA Y TRAZODONA

El consumo concomitante de PREZISTA/rtv y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones de los antidepresivos (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A). Se recomienda realizar una monitorización clínica cuando se coadministra PREZISTA/rtv con estos antidepresivos y puede que sea necesario realizar un ajuste de dosis de estos últimos.

Sedantes/hipnóticos

BUSPIRONA, CLORAZEPATO, DIAZEPAM, ESTAZOLAM, FLURAZEPAM, MIDAZOLAM, TRIAZOLAM, ZOLPIDEM

La coadministración de PREZISTA/rtv con estos sedantes/hipnóticos puede aumentar las concentraciones de estos últimos (inhibición de CYP3A).

La administración concomitante de PREZISTA/rtv con midazolam oral o triazolam, está contraindicada.

La administración concomitante de midazolam por vía parenteral debe realizarse en condiciones que garanticen un estrecho monitoreo clínico y un tratamiento médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse una reducción de la dosis de midazolam por vía parenteral, especialmente si se administran más de una dosis única de midazolam.

Se recomienda realizar una monitorización clínica cuando se co-administra PREZISTA/rtv con otros sedantes/hipnóticos y se debería considerar una menor dosis de estos últimos.

Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el desenlace del embarazo cuando se administra darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales no muestran evidencia alguna de toxicidad para el desarrollo ni efectos sobre la función reproductiva y la fertilidad (ver sección Datos preclínicos de seguridad).

Para controlar los resultados maternos y fetales de las mujeres embarazadas, se ha establecido un Registro antirretroviral del embarazo (<http://www.apregistry.com>). Es un estudio observacional, prospectivo y voluntario, de registro de la exposición, diseñado para recopilar y evaluar datos sobre los resultados de las exposiciones a productos antirretrovirales durante el embarazo. En el caso de darunavir, hay suficientes datos de exposición durante el primer trimestre para permitir la detección de por lo menos un aumento del doble del riesgo de defectos generales en el nacimiento. Hasta la fecha, no se detectaron tales aumentos.

Se evaluó la coadministración de darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día o 800/100 mg una vez al día) con un tratamiento de base en un ensayo clínico de 34 mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre y el posparto. Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición a darunavir y ritonavir como parte de un tratamiento antirretroviral fue inferior durante el embarazo en comparación con el posparto (6 a 12 semanas). La respuesta virológica se mantuvo durante todo el período del estudio en ambos grupos. No se observó transmisión de madre a hijo en los bebés nacidos de las 29 pacientes que continuaron el tratamiento antirretroviral hasta el parto. Durante el embarazo y el período posparto darunavir/ritonavir se toleró bien. No hubo hallazgos de seguridad nuevos clínicamente relevantes comparados con el perfil de seguridad conocido de darunavir/ritonavir en adultos infectados con VIH-1 (ver la sección *Propiedades farmacocinéticas - Embarazo*).

PREZISTA/rtv sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Uso durante la lactancia

Se ignora si darunavir se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en ratas han demostrado que darunavir se excreta en la leche. Debido a la posible transmisión del VIH como

por la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, debería indicarse a las madres que no amamanten a sus hijos si están siendo tratadas con PREZISTA.

Fertilidad

No se apreciaron efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad debidos al tratamiento con PREZISTA en ratas (ver sección Datos preclínicos de seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo ensayos acerca de los efectos de PREZISTA en combinación con ritonavir sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, hay casos documentados de vértigo en algunos pacientes durante el tratamiento con regímenes que contienen PREZISTA/rtv, los cuales deberían tenerse en cuenta a la hora de considerar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas (ver sección Reacciones adversas).

Reacciones adversas

La evaluación de seguridad se basa en todos los datos de seguridad de los ensayos POWER 1, 2 y 3, y TMC114-C208 de fase IIb y los ensayos ARTEMIS, TITAN, TMC114-C209, DUET 1 (TMC125-C206) y DUET 2 (TMC125-C216) de fase III informados con PREZISTA/rtv en un total de 3063 pacientes.

Reacciones adversas a PREZISTA/rtv identificadas en la evaluación de seguridad de los ensayos de Fase III

Reacciones adversas a PREZISTA/rtv identificadas en pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento antirretroviral

La valoración de la seguridad se basa en todos los datos de seguridad procedentes de los ensayos ARTEMIS de fase III en los que se comparan PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día con lopinavir/ritonavir 800/200 mg por día en pacientes adultos infectados con VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento antirretroviral. La exposición total en pacientes/años en el grupo de PREZISTA/rtv y en el grupo de lopinavir/rtv fue de 361,5 y 354,7, respectivamente.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con PREZISTA/rtv fueron de carácter leve.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) de carácter entre moderado y grave (grado 2-4) fueron diarrea y cefalea.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes consistieron en aumento de las enzimas hepáticas y pancreáticas. Todas las demás reacciones adversas de grado 3 o 4 se comunicaron en menos del 1% de los pacientes.

El dos por ciento de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a las reacciones adversas.

En la tabla siguiente, se indican las reacciones adversas a PREZISTA/rtv 800/100 mg por día con al menos una intensidad moderada (grado 2-4) en pacientes adultos infectados con VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento antirretroviral:

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento*	PREZISTA/rtv 800/100 mg al día + TDF/FTC# N=343	lopinavir/rtv 800/200 mg por día + TDF/FTC# N=346
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	5,2%	3,8%
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	3,5%	4,6%
Pancreatitis aguda	0,3%	0,3%
Diarrea	6,4%	12,7%
Dispepsia	0,3%	0%
Flatulencia	0,6%	0,3%
Náuseas	2,6%	3,2%
Vómitos	1,5%	2,9%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Angioedema ⁺	0,3%	0%
Prurito	0,9%	0,6%
Erupción	1,7%	4,0%
Síndrome de Stevens Johnson	0,3%	0%
Urticaria ⁺	0,9%	0,3%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	0,6%	0,9%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	1,2%	0,3%
Diabetes mellitus	0,6%	0,3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Astenia	0,9%	0%
Fatiga	0,3%	1,7%
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad (al fármaco) ⁺	0,6%	1,4%
Síndrome de reconstitución inmune	0,3%	0,3%
Trastornos hepatobiliares		
Hepatitis aguda	0,3%	0,6%
Trastornos psiquiátricos		
Sueños anormales	0,3%	0,3%

* Excluidas las anomalías de laboratorio comunicadas como reacciones adversas al medicamento

Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina

+ Reacciones adversas al medicamento identificadas tras la comercialización; frecuencia basada en análisis realizados en la semana 96

En la tabla siguiente, se muestran las anomalías de laboratorio, de grado 2-4, teniendo en cuenta a las reacciones adversas, en adultos infectados con VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento antirretroviral:

Parámetro de laboratorio*	Límite	PREZISTA/rtv 800/100 mg al día + TDF/FTC# N=343	lopinavir/rtv 800/200 mg por día + TDF/FTC# N=346
ALT			
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LNS	5,0%	5,3%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LNS	2,9%	2,3%
Grado 4	> 10,0 x LNS	0,6%	2,6%
AST			
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LNS	5,6%	6,1%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LNS	2,9%	1,5%
Grado 4	> 10,0 x LNS	0,9%	1,5%
ALP			
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LNS	1,2%	0,9%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LNS	0%	0,3%
Grado 4	> 10,0 x LNS	0%	0%
Triglicéridos			
Grado 2	500-750 mg/dl	1,5%	6,1%
Grado 3	751-1200 mg/dl	1,2%	4,1%
Grado 4	> 1200 mg/dl	0,3%	0,9%
Colesterol total*			
Grado 2	240-300 mg/dl	11,7%	18,7%
Grado 3	> 300 mg/dl	1,2%	4,1%
Colesterol LDL*			
Grado 2	160-190 mg/dl	11,4%	6,1%
Grado 3	≥ 191 mg/dl	1,5%	4,4%
Niveles altos de glucosa			
Grado 2	126-250 mg/dl	5,6%	6,7%
Grado 3	251-500 mg/dl	0,9%	0%
Grado 4	> 500 mg/dl	0%	0%
Lipasa pancreática			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 3,0 x LNS	1,5%	0,6%
Grado 3	> 3,0 a ≤ 5,0 x LNS	0,3%	0,6%
Grado 4	> 5,0 x LNS	0%	0,6%
Amilasa pancreática			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,0 x LNS	4,1%	1,7%
Grado 3	> 2,0 a ≤ 5,0 x LNS	2,6%	2,6%
Grado 4	> 5,0 x LNS	0%	0,6%

* Los datos de grado 4 no se aplican a la escala de graduación de la División de SIDA

Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina

Reacciones adversas a PREZISTA/rtv identificadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento antirretroviral

La valoración de la seguridad se basa en todos los datos de seguridad procedentes de los ensayos de fase III TITAN que comparan PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en pacientes adultos infectados con VIH-1 que ya

habían recibido tratamiento antirretroviral. La exposición total en años de los pacientes en el grupo de PREZISTA/rtv y en el grupo de lopinavir/rtv fue de 306,6 y 294,1, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con PREZISTA/rtv fueron de carácter leve.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) de carácter entre moderado y grave (grado 2-4) fueron diarrea, dolor abdominal y náuseas.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes consistieron en hipertrigliceridemia, aumento de las enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, aumento de las enzimas pancreáticas y aumento de colesterol LDL. Todas las demás reacciones adversas de grado 3 o 4 se comunicaron en menos del 1% de los pacientes.

El 3,7% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a las reacciones adversas.

En la tabla siguiente, se indican las reacciones adversas a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día con al menos una intensidad moderada (grado 2-4) en pacientes adultos infectados con VIH-1 que ya habían recibido tratamiento antirretroviral, en el ensayo TITAN:

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento*	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + OBR[#] N=298	lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces al día + OBR[#] N=297
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	2,3%	3,0%
Trastornos gastrointestinales		
Distensión abdominal	1,7%	0,3%
Dolor abdominal	5,0%	2,0%
Diarrea	12,4%	17,8%
Dispepsia	2,0%	0,7%
Flatulencia	0,3%	1,0%
Náuseas	7,0%	5,7%
Vómitos	4,0%	2,7%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Lipodistrofia (lipohipertrofia, lipodistrofia y lipoatrofia)	3,4%	2,4%
Prurito	0,7%	1,0%
Erupción	4,4%	2,0%
Urticaria ⁺	0,3%	0%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	1,0%	0,7%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	1,0%	2,0%
Diabetes mellitus	0,7%	0%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Astenia	3,0%	1,0%
Fatiga	1,3%	1,3%
Trastornos del sistema inmunitario		
Síndrome de reconstitución inmune	0,3%	0%

Trastornos del aparato reproductor y las mamas		
Ginecomastia	0,3%	0,3%
Trastornos psiquiátricos		
Sueños anormales	0,7%	0%

* Excluidas las anomalías de laboratorio comunicadas como reacciones adversas al medicamento

Tratamiento de base optimizado

+ Reacciones adversas al medicamento identificadas tras la comercialización; frecuencia basada en análisis realizados en la semana 96

En la tabla siguiente, se muestran las anomalías de laboratorio, de grado 2-4, teniendo en cuenta las reacciones adversas, en adultos infectados con VIH-1 que ya habían recibido tratamiento antirretroviral, en el ensayo TITAN:

Parámetro de laboratorio*	Límite	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + OBR# N=298	lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces al día + OBR# N=297
ALT			
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LNS	5,5%	4,8%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LNS	2,4%	2,4%
Grado 4	> 10,0 x LNS	1,0%	1,7%
AST			
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LNS	3,8%	5,5%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LNS	2,4%	1,7%
Grado 4	> 10,0 x LNS	0,7%	1,7%
ALP			
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LNS	0,3%	0%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LNS	0,3%	0,3%
Grado 4	> 10,0 x LNS	0%	0%
Triglicéridos			
Grado 2	500-750 mg/dl	10,7%	11,4%
Grado 3	751-1200 mg/dl	6,6%	9,3%
Grado 4	> 1200 mg/dl	2,4%	5,2%
Colesterol total*			
Grado 2	240-300 mg/dl	24,2%	19,0%
Grado 3	> 300 mg/dl	8,3%	10,7%
Colesterol LDL*			
Grado 2	160-190 mg/dl	13,1%	10,5%
Grado 3	≥ 191 mg/dl	6,7%	7,6%
Niveles altos de glucosa			
Grado 2	126-250 mg/dl	7,9%	9,3%
Grado 3	251-500 mg/dl	0,7%	0,3%
Grado 4	> 500 mg/dl	0,3%	0%
Lipasa pancreática			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 3,0 x LNS	2,4%	3,5%
Grado 3	> 3,0 a ≤ 5,0 x LNS	2,1%	0,3%
Grado 4	> 5,0 x LNS	0,3%	0%

Amilasa pancreática			
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,0 x LNS	5,9%	6,2%
Grado 3	> 2,0 a ≤ 5,0 x LNS	5,5%	2,8%
Grado 4	> 5,0 x LNS	0%	0%

* Los datos de grado 4 no se aplican a la escala de graduación de la División de SIDA

Tratamiento de base optimizado

Reacciones adversas adicionales a PREZISTA/rtv identificadas en otros ensayos clínicos (POWER 1, 2 y 3, TMC114-C208, TMC114-C209, DUET 1 y 2)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento	Incidencia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Osteonecrosis ⁺	0,4%

* Incidencia de las reacciones adversas al medicamento de grado 2 mínimo, calculada según los datos agrupados de ensayos de Fase IIb y III (N=3063)

+ Reacciones adversas al medicamento identificadas tras la comercialización

Datos posteriores a la comercialización

Reacciones adversas al medicamento identificadas tras la comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento	Incidencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	DRESS	Muy raras
	Necrólisis epidérmica tóxica	Muy raras
	Pustulosis exantemática aguda generalizada	Muy raras

Efectos del tratamiento antirretroviral combinado

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH, incluyendo pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, incremento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

El tratamiento antirretroviral combinado también se ha asociado con anomalías metabólicas tales como la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia.

En pacientes infectados con el VIH y con inmunodeficiencia severa al comenzar el tratamiento antirretroviral combinado, podría producirse una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune). También se han comunicado trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves-Basedow en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se ha informado de aumento de las hemorragias espontáneas en pacientes hemofílicos que reciben IP.

Se ha comunicado un incremento de la creatina-fosfoquinasa (CPK), mialgia, miositis y, raramente, rabdomiólisis, con el uso de inhibidores de la proteasa del VIH, en particular en combinación con los ITIAN.

Poblaciones especiales

Pacientes coinfectados con los virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

En los pacientes coinfectados con los virus de la hepatitis B o C que recibían tratamiento con PREZISTA/rtv, la incidencia de reacciones adversas y de anomalías químicas clínicas no fue mayor que en pacientes sin coinfección que recibían PREZISTA/rtv, a excepción de un aumento de las enzimas hepáticas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La exposición farmacocinética en pacientes coinfectados era comparable a la de los pacientes sin coinfección.

Sobredosis

Síntomas

La experiencia en seres humanos respecto a la sobredosis aguda de PREZISTA/rtv es escasa. Se han administrado dosis únicas de hasta 3200 mg de solución oral de PREZISTA (sólo) y hasta 1600 mg de la formulación de los comprimidos de PREZISTA en combinación con ritonavir a voluntarios sanos, sin efectos sintomáticos adversos.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis de PREZISTA. El tratamiento de la sobredosis de PREZISTA consiste en medidas de apoyo generales, incluido el control de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, se debe proceder a la eliminación del principio activo no absorbido mediante vómitos. También puede aplicarse la administración de carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido. Puesto que darunavir posee alta afinidad proteica, es poco probable que la diálisis resulte útil en la eliminación significativa del principio activo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de uso sistémico, código ATC: J05A-E010.

Mecanismo de acción

Darunavir es un inhibidor de la dimerización y la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente el clivaje de las poliproteínas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, evitando así la formación de partículas víricas infecciosas maduras.

Darunavir se fija firmemente a la proteasa del VIH-1 con una K_D de $4,5 \times 10^{-12}$ M. Darunavir muestra capacidad de recuperación de los efectos de las mutaciones asociadas con la resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH (RAMs).

Darunavir no inhibe ninguna de las 13 proteasas de células humanas estudiadas.

Actividad antiviral in vitro

Darunavir presenta actividad contra cepas de laboratorio y muestras clínicas del VIH-1 y contra cepas de laboratorio del VIH-2 en líneas de células T gravemente infectadas, células mononucleares de sangre humana periférica y monocitos/macrófagos humanos con un valor medio de la EC₅₀ que oscila entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir muestra actividad antiviral *in vitro* contra un amplio espectro de aislados primarios del grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y del grupo O del VIH-1, con valores de la EC₅₀ de < 0,1 a 4,3 nM.

Estos valores de la EC₅₀ están muy por debajo del 50% del rango de concentración de toxicidad celular de 87 µM a > 100 µM.

La EC₅₀ de darunavir aumenta como promedio en un factor de 5,4 en presencia de suero humano. Darunavir dio muestras de actividad sinérgica antiviral al estudiarse en combinación con los inhibidores de la proteasa ritonavir, nelfinavir o amprenavir, y actividad antiviral aditiva al estudiarse en combinación con los inhibidores de la proteasa indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir o tipranavir, los ITIAN/ITIAN(t) zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir, emtricitabina o tenofovir, los ITINAN etravirina, nevirapina, delavirdina, rilpivirina o efavirenz y el inhibidor de fusión enfuvirtida. No se detectó antagonismo entre darunavir y cualquiera de estos antirretrovirales.

Resistencia in vitro

La selección *in vitro* de virus resistentes a darunavir de la cepa de referencia del VIH-1 fue bastante prolongada (> 3 años). Los virus seleccionados fueron incapaces de crecer en presencia de concentraciones de darunavir superiores a 400 nM. Los virus seleccionados en estas condiciones y que presentaron susceptibilidad reducida a darunavir (promedio: de 23 a 50 cambios respecto a la cepa original) sufrieron entre 2 y 4 sustituciones de aminoácidos en el gen de la proteasa. La susceptibilidad disminuida de darunavir de virus emergentes en el experimento de selección no podía explicarse mediante la aparición de estas mutaciones de proteasas.

La selección *in vitro* de VIH-1 resistente al darunavir (dentro de un rango de 53 a 641 cambios respecto de la cepa original en los valores EC₅₀ [FC]) procedentes de 9 cepas del VIH-1 que sufrieron múltiples mutaciones asociadas con la resistencia a los IP, dio como resultado la aparición de 22 mutaciones de la proteasa, de las cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V y I84V estaban presentes en más del 50% de las 9 muestras resistentes a darunavir. Fueron necesarias al menos 8 de estas mutaciones en la proteasa del VIH-1 seleccionadas *in vitro* por el darunavir, de las que al menos 2 ya estaban presentes en la proteasa con anterioridad a la selección, para conseguir que el virus se hiciese resistente (cambios con respecto a la cepa original [FC] > 10) a darunavir.

En 1113 muestras clínicas resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir, así como en 886 muestras tomadas al comienzo del estudio, de pacientes incluidos en los ensayos POWER 1 y POWER 2 y en el análisis POWER 3, tan sólo los subgrupos con > 10 mutaciones asociadas a la resistencia a los IP mostraron una mediana de FC para darunavir superior a 10.

Resistencia cruzada in vitro

Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa del VIH. Darunavir presenta una susceptibilidad < 10 veces inferior frente al 90% de los 3309 aislados clínicos

resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir, demostrando que los virus resistentes a la mayoría de los IP permanecen susceptibles a darunavir.

Siete de los 9 virus resistentes a darunavir, seleccionados a partir de los virus resistentes a los IP, tenían datos fenotípicos para tipranavir. Seis de ellos presentaron un FC < 3 para tipranavir, lo que indica una escasa resistencia cruzada entre estos 2 inhibidores de la proteasa.

La resistencia cruzada entre darunavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, los inhibidores de entrada o el inhibidor de la integrasa es improbable, ya que estos inhibidores actúan sobre virus diferentes.

Experiencia clínica

Descripción de estudios clínicos

Eficacia de PREZISTA/rtv en pacientes que nunca habían recibido el tratamiento

La prueba de la eficacia de PREZISTA/rtv 800/100 mg una vez al día se basa en los datos procedentes de los análisis realizados en la semana 48, del ensayo ARTEMIS de fase III, aleatorizado y controlado, abierto, actualmente en curso, realizado en pacientes adultos infectados con el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento antirretroviral en el que se compara PREZISTA/rtv 800/100 mg por día con lopinavir/rtv 800/200 mg por día (administrados como tratamiento de dos veces al día o una vez al día). Ambos grupos usaron un tratamiento de base fijo consistente en tenofovir disoproxil fumarato 300 mg al día (TDF) y emtricitabina 200 mg al día (FTC).

Los pacientes infectados con el VIH-1 que pudieron participar en estos ensayos tenían > 5000 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma. La aleatorización se estratificó según la carga viral analizada y el recuento de células CD4+. La respuesta virológica se definió como una carga viral confirmada de < 50 copias/ml de ARN del VIH-1.

Los caracteres demográficos y las características al comienzo del estudio se equipararon entre el grupo de PREZISTA/rtv y el grupo de lopinavir/rtv. Los 343 pacientes tratados con 800/100 mg al día de PREZISTA/rtv tenían una media de edad de 34 años (rango 18-70), el 70% eran varones, el 40% blancos, el 23% negros, el 23% hispanos y 13% asiáticos. La media en el momento inicial de ARN del VIH-1 en plasma fue de 4,86 log₁₀ copias/ml y la mediana en el momento inicial del recuento de células CD4+ fue de 228 x 10⁶ células/l (rango 4-750 x 10⁶ células/l).

La siguiente tabla muestra los datos de eficacia obtenidos de los análisis a las 48 semanas del ensayo ARTEMIS:

Resultados	PREZISTA/rtv 800/100 mg al día N=343	lopinavir/rtv 800/200 mg al día N=346	Diferencia en el tratamiento (IC del 95% de diferencia)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^{a)}	287 (83,7%)	271 (78,3%)	5,3 (-0,5; 11,2) ^{b)}
ARN del VIH-1 < 400 copias/ml ^{a)}	301 (87,8%)	295 (85,3%)	2,5 (-2,6; 7,6) ^{b)}

Variación media logarítmica con respecto al momento inicial en el ARN del VIH-1 (\log_{10} copias/ml) ^{c)}	-2,77	-2,65	-0,11 ^{d)} (-0,30; 0,07) ^{b)}
Variación mediana en el recuento de células CD4+ respecto del momento inicial ($\times 10^6/l$) ^{c)}	137	141	

a) Asignación de valor según el algoritmo TLOVR

b) Según aproximación normal a la diferencia en % de respuesta

c) Los que no completan el tratamiento carecen de asignación de resultado: los pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de tiempo figuran con un cambio igual a 0

d) Diferencia en promedio

En el análisis a las 48 semanas, la respuesta virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) para el grupo de PREZISTA/rtv fue de 83,7% y para el grupo de lopinavir/rtv fue de 78,3%. Las comparaciones estadísticas entre los grupos de tratamiento en la semana 48 confirmaron la no inferioridad de DRV/rtv frente a lopinavir/rtv (valor $p < 0,001$) para población con “intención de tratar” y población “en protocolo”.

La respuesta virológica (< 50 copias/ml) por carga viral inicial se presenta en la siguiente tabla:

	PREZISTA/rtv 800/100 mg al día N=343		lopinavir/rtv 800/200 mg por día N=346		diferencia en el tratamiento
	N	número de pacientes que respondieron al tratamiento n (%)	N	número de pacientes que respondieron al tratamiento n (%)	Diferencia en % de respuesta (IC del 95% de diferencia en % de respuesta)^{a)}
Carga viral en plasma inicial (copias/ml)					
< 100.000	226	194 (85,8%)	226	191 (84,5%)	1,3 (-5,2; 7,9)
≥ 100.000	117	93 (79,5%)	120	80 (66,7%)	12,8 (1,6; 24,1)

a) Según aproximación normal a la diferencia en % de respuesta

Eficacia de PREZISTA/rtv en pacientes que ya habían recibido el tratamiento

La prueba de la eficacia de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día en pacientes que ya habían recibido el tratamiento se basa en el análisis de la semana 48 del ensayo de fase III TITAN en pacientes que habían recibido y que nunca habían recibido lopinavir/rtv y en los análisis de los datos de la semana 96 del ensayo de fase Iib POWER 1, 2 y 3, en pacientes con alto nivel de resistencia a los IP.

TITAN es un ensayo abierto de fase III aleatorizado y controlado, actualmente en curso en el que se compara PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día con lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces al día en pacientes adultos infectados con el VIH-1 que ya habían recibido tratamiento

antirretroviral y que nunca habían recibido lopinavir/rtv. Ambos grupos utilizaron un tratamiento de base optimizado (TBO) consistente en al menos 2 antirretrovirales (ITIAN con o sin ITINAN).

Los pacientes infectados con el VIH-1 que pudieron participar en estos ensayos tenían > 1000 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma y estaban siguiendo un tratamiento antirretroviral muy activo (HAART) con duración mínima de 12 semanas.

La respuesta virológica se definió como una carga viral confirmada de < 400 copias/ml de ARN del VIH-1. Los análisis incluían 595 pacientes del ensayo TITAN que habían completado 48 semanas de tratamiento o que habían interrumpido antes.

Los caracteres demográficos y las características al comienzo del estudio se equipararon entre el grupo de PREZISTA/rtv y el grupo de lopinavir. Los 298 pacientes tratados con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día tenían una mediana de edad de 40 años (rango de 18-68), el 77% eran varones, el 54% caucásicos, el 18% negros, el 15% hispanos y el 9% asiáticos. La media en el momento inicial de ARN del VIH-1 en plasma fue de 4,33 log₁₀ copias/ml y la mediana en el momento inicial del recuento de células CD4+ fue de 235 x 10⁶ células/l (rango 3-831 x 10⁶ células/l).

La siguiente tabla muestra los datos de eficacia obtenidos de los análisis a las 48 semanas del ensayo TITAN:

Resultados	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día + OBR N=298	lopinavir/rtv 400/100 mg dos veces al día + OBR N=297	Diferencia en el tratamiento (IC del 95% de diferencia)
ARN del VIH-1 < 400 copias/ml ^{a)}	228 (76,5%)	199 (67,0%)	9,5% (2,3; 16,7) ^{b)}
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^{a)}	211 (70,8%)	179 (60,3%)	10,5% (2,9; 18,1) ^{b)}
Variación media logarítmica con respecto al momento inicial en el ARN del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml) ^{c)}	-1,95	-1,72	-0,23 ^{d)} (-0,44; -0,02) ^{b)}
Variación mediana en el recuento de células CD4+ respecto del momento inicial (x 10 ⁶ /l) ^{c)}	88	81	

a) Asignación de valor según el algoritmo TLOVR

b) Según aproximación normal a la diferencia en % de respuesta

c) NC=F

d) Diferencia en promedio

En el análisis de la semana 48, la respuesta virológica, definida como el porcentaje de sujetos con > 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma, era de 76,5% y 67,0 para el grupo PREZISTA/rtv y el grupo lopinavir/rtv, respectivamente. Se demostró la no inferioridad en la respuesta virológica (p < 0,001) para población con “intención de tratar” y población “en protocolo”, es más, se demostró la superioridad de PREZISTA/rtv sobre lopinavir/rtv (p = 0,008). El 70,8 de los pacientes tratados con PREZISTA/rtv alcanzaron menos de 50 copias/ml de ARN del VIH-1 frente a los 60,3% de los pacientes tratados con lopinavir/rtv.

POWER 1 y POWER 2 son ensayos de fase IIb aleatorizados y controlados para pacientes con un gran nivel de resistencia a los IP, que constan de 2 partes: un ensayo inicial, parcialmente ciego, para determinar la dosis y una segunda parte a largo plazo en la que todos los pacientes aleatorizados a PREZISTA/rtv recibieron la dosis recomendada de 600/100 mg dos veces al día. Los pacientes infectados con VIH-1 que pudieron participar en estos ensayos tenían > 1000 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma, habían recibido tratamiento anterior con IP, ITINAN e ITIAN, presentaban como mínimo 1 mutación primaria para el IP en el momento de la selección y, en ese mismo momento, habían sido sometidos a un régimen estable con IP durante al menos 8 semanas. La aleatorización se estratificó según el número de mutaciones para el IP, la carga viral analizada y el uso de enfuvirtida.

Los caracteres demográficos y las características al comienzo del estudio se equipararon entre el grupo de PREZISTA/rtv y el grupo comparativo. En ambos ensayos combinados, los 131 pacientes tratados con 600/100 mg dos veces al día de PREZISTA/rtv tenían una mediana de edad de 43 años (rango 27-73), el 89% eran varones, el 81% blancos, el 10% negros y el 7% hispanos. La media en el momento inicial de ARN del VIH-1 en plasma fue de 4,61 log₁₀ copias/ml y la mediana en el momento inicial del recuento de células CD4+ fue de 153 x 10⁶ células/l (rango 3-776 x 10⁶ células/l). La mediana de FC de darunavir fue de 4,3. En el grupo tratado con 600/100 mg dos veces al día de PREZISTA/rtv, los pacientes se vieron expuestos con anterioridad a una media de 4 IP, 5 ITIAN y 1 ITINAN, frente a los 4 IP, 6 ITIAN y 1 ITINAN en el grupo de comparación. El 20% de los pacientes del grupo tratado con PREZISTA/rtv había usado con anterioridad un enfuvirtida, frente al 17% en el grupo de comparación.

Se evaluó la respuesta virológica, definida como una disminución plasmática de la carga viral de ARN del VIH-1 de al menos 1,0 log₁₀ con respecto a los valores iniciales, en los pacientes que recibían PREZISTA/rtv más un tratamiento de base optimizado (TBO), frente a un grupo de control sometido a un tratamiento con IP seleccionados por el investigador más un TBO. El TBO consistía en un mínimo de 2 ITIAN con o sin enfuvirtida (ENF). Basándose en las pruebas de resistencia y la historia clínica previa, los IP seleccionados en el grupo de control incluían: lopinavir/ritonavir en el 36%, (fos)amprenavir en el 34%, saquinavir en el 35% y atazanavir en el 17%. El veintitres por ciento de los pacientes del grupo de control tomaron IP doblemente reforzados. Aproximadamente el 47% de todos los pacientes tomaron enfuvirtida y en el 35% de los casos se trataba de pacientes que no habían tomado nunca ENF.

POWER 3: se obtuvieron datos adicionales de la eficacia de PREZISTA/rtv 600/100 mg administrado dos veces al día, en pacientes que ya habían recibido el tratamiento y que participaron en el ensayo no aleatorizado TMC114-C215. En la semana 48, 334 pacientes que habían comenzado el tratamiento con PREZISTA/rtv a la dosis recomendada de 600/100 mg dos veces al día fueron incluidos en el análisis de eficacia de POWER 3. El TBO consistió en un mínimo de dos ITIAN con o sin enfuvirtida. Los criterios de admisión fueron los mismos y las características basales eran equiparables a las de los ensayos POWER 1 y POWER 2. La media en el momento inicial de ARN del VIH-1 en plasma fue de 4,58 log₁₀ copias/ml y la mediana en el momento inicial del recuento de células CD4+ fue de 120 x 10⁶ células/l (rango 0-831 x 10⁶ células/l). La mediana de FC de darunavir fue de 3,2. Los pacientes se sometieron a una exposición previa a una media de 5 IP, 6 ITIAN y 2 ITINAN; el 32% había recibido previamente enfuvirtida.

La siguiente tabla muestra los datos de eficacia obtenidos de los análisis a las 48 semanas, procedentes de la combinación de los ensayos POWER 1 y POWER 2, así como de POWER 3:

Resultados	Datos combinados de POWER 1 y POWER 2		POWER 3
	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día N=131	Control N=124	PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día N=334
Variación en la media de log ₁₀ en el ARN del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml) ^{a)}	-1,69	-0,37	-1,32 (-1,58; -1,05)
ARN del VIH-1 > 1 log ₁₀ por debajo del momento inicial ^{d)}	81 (61,8%)	20 (16,1%)	45,7% (35,0%; 56,4%) ^{e)}
ARN del VIH-1 < 400 copias/ml ^{d)}	72 (55,0%)	18 (14,5%)	40,4% (29,8%; 51,1%) ^{e)}
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^{d)}	59 (45,0%)	14 (11,3%)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^{e)}
Cambio en el recuento medio de células CD4+ con respecto al momento inicial (x 10 ⁶ /l) ^{e)}	103	17	86 ^{b)} (57; 114)

- a) Los que no completan el tratamiento carecen de asignación de resultado: los pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de tiempo figuran con un cambio igual a 0
- b) Valores P < 0,001, según el modelo ANOVA
- c) Extrapolación a partir de la última observación realizada
- d) Asignación de valor según el algoritmo TLOVR
- e) Intervalo de confianza alrededor de las diferencias observadas de tasas de respuesta; valores P < 0,001, según el modelo de regresión logística.

En el análisis combinado de POWER 1 y POWER 2, la proporción de pacientes del grupo tratado con PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) presentó reducciones superiores en el log₁₀ de la carga viral con respecto a los valores iniciales, en contraposición a las del grupo de comparación. En la semana 48, en el grupo de PREZISTA/rtv un 62% de los pacientes presentaban una reducción de la carga viral de un mínimo de 1,0 log₁₀, en contraposición al 16% del grupo de comparación. La proporción de pacientes con < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 fue del 45% en el grupo tratado con PREZISTA/rtv, en contraposición al 11% en el grupo de comparación.

El análisis de eficacia POWER 3 a las 48 semanas confirmó la reducción de la carga viral y el incremento de células CD4+ observados en los ensayos POWER 1 y POWER 2. De los 334 pacientes incluidos en el análisis a las 48 semanas, el 59% presentó una respuesta virológica definida como un descenso de un mínimo de 1,0 log₁₀ de la carga viral en plasma, frente al momento inicial, y el 46% de los pacientes alcanzaron menos de 50 copias/ml de ARN del VIH-1.

Los análisis de datos en las 96 semanas del tratamiento en los ensayos POWER demostraron una eficacia antirretroviral y un beneficio inmunológico sostenido. El tratamiento con PREZISTA/rtv (600/100 mg dos veces al día) hizo que el 56,5% (POWER 1 y 2) y el 52,2% (POWER 3) de los pacientes tuvieran una reducción del log₁₀ en el ARN del VIH-1 con respecto al momento inicial. El 38,9% (POWER 1 y 2) y el 42,1% (POWER 3) de los pacientes alcanzaron un nivel de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml. A las 96 semanas, el 49,6% (POWER 1 y 2) y el 50,0% (POWER 3) de los pacientes obtuvieron menos de 400 ARN del VIH-1 copias/ml. La reducción media en el nivel de ARN del VIH-1 en comparación con la situación inicial fue de 1,58 (POWER 1 y 2) y 1,43 (POWER 3) log₁₀ copias/ml y se observó un aumento medio en el recuento de las células CD4⁺ de 133 x 10⁶ células/l (POWER 1 y 2) y de 103 x 10⁶ células/l (POWER 3). De los 206 pacientes con supresión viral completa (< 50 copias/ml) en la semana 48, 177 (86% de los pacientes en la semana 48) siguieron respondiendo al tratamiento en la semana 96.

Selección in vivo de la resistencia vírica durante el tratamiento con PREZISTA/rtv

En la semana 48 del análisis del ensayo ARTEMIS, el número de fallos virológicos fue menor en el grupo de pacientes con PREZISTA/rtv 800/100 mg al día que en el grupo con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día (9,9% frente al 14,2%, respectivamente). En los fallos virológicos del grupo PREZISTA/rtv, no se identificaron mutaciones en desarrollo asociadas a la resistencia a los IP. En los fallos virológicos del grupo lopinavir/rtv, se identificó un paciente con 2 mutaciones asociadas a la resistencia a los IP adicionales. En 1 fallo virológico del grupo PREZISTA/rtv y 2 fallos virológicos del grupo lopinavir/rtv, se identificó 1 mutación en desarrollo asociada a la resistencia a los ITIAN en la posición 184, que estaba asociada a una reducción en la susceptibilidad al FTC incluido en el tratamiento de base.

En la semana 48 del análisis del ensayo TITAN, el número de fallos virológicos fue menor en el grupo de pacientes con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día que en el grupo con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (10,4% frente al 21,9%, respectivamente). Los fallos virológicos tratados con PREZISTA/rtv desarrollaron menos mutaciones asociadas a la resistencia a los IP que los tratados con lopinavir/rtv (6 frente a 20 respectivamente) o mutaciones asociadas a la resistencia a los ITIAN (4 frente a 15 respectivamente) o pérdida de susceptibilidad a los IP (3 frente a 13 respectivamente) o a los ITIAN (3 frente a 14 respectivamente) utilizados en el tratamiento.

En un análisis combinado de los ensayos POWER y DUET, las sustituciones de aminoácidos detectadas que se desarrollaron con PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día en un porcentaje mayor o igual al 20% de las muestras de los pacientes que experimentaron fallos virológicos por rechazo fueron V32I, I54L y L89V. Las sustituciones de aminoácidos que se desarrollaron entre un 10% y un 20% de las muestras fueron V11I, I13V, L33F, I50V y F53L.

Resistencia cruzada in vivo con otros inhibidores de la proteasa del VIH

En los fallos virológicos del ensayo ARTEMIS no se observó ninguna resistencia cruzada a otros IP. En los fallos virológicos del ensayo TITAN, el 86% de los pacientes no perdió susceptibilidad a ninguno de los otros IP.

De los virus aislados de pacientes que experimentaron fallo virológico por rechazo, pertenecientes al grupo de PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día de los ensayos POWER y DUET, el 85% de los que eran susceptibles a darunavir en el momento inicial desarrollaron una reducción de la susceptibilidad a darunavir durante el tratamiento. En el mismo grupo de pacientes, el 71% de los virus susceptibles a tipranavir en el momento inicial siguieron siéndolo

tras el tratamiento. En los ensayos POWER, los pacientes con resistencia al tipranavir ($FC > 3$) en el momento inicial mostraron un cambio medio en la carga viral en la semana 24 de $1,38 \log_{10}$. No se puede evaluar la resistencia cruzada con otros IP en los ensayos POWER y DUET debido a que la mayoría de los virus al momento del inicio ya eran resistentes a los IP. Los pacientes con IP no susceptibles en el momento inicial (excluido tipranavir) presentaron un cambio medio en la carga viral de $-1,57 \log_{10}$ en la semana 24.

Genotipo o fenotipo en el momento inicial y respuesta virológica

En un análisis combinado de los grupos de 600/100 mg dos veces al día de los ensayos POWER y DUET, la presencia en el momento inicial de tres o más mutaciones V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V se asoció a un descenso de la respuesta virológica a PREZISTA/rtv.

Se encontraron tres o más de estas mutaciones en solo el 4% de los pacientes que ya habían recibido el tratamiento precoz (TITAN) en el momento inicial.

Respuesta (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 24) a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día, según genotipo en el momento inicial* y mediante el uso de enfuvirtida: análisis de pacientes ya tratados en los ensayos POWER y DUET

Número de mutaciones en el momento inicial*	Total % (n/N)	Con experiencia en el uso de ENF % (n/N)	Sin experiencia en el uso de ENF % (n/N)
Todos los rangos	45% (455/1014)	39% (290/741)	60% (165/273)
0-2	54% (359/660)	50% (238/477)	66% (121/183)
3	39% (67/172)	29% (35/120)	62% (32/52)
≥ 4	12% (20/171)	7% (10/135)	28% (10/36)

* Número de mutaciones de la lista de mutaciones asociadas con una disminución de la respuesta a PREZISTA/rtv (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V)

El fenotipo para darunavir en el momento inicial (cambio en la susceptibilidad con respecto al valor de referencia) ha demostrado ser un factor predictivo del resultado virológico.

Las tasas de respuesta calculadas según el fenotipo para darunavir en el momento inicial se muestran en la tabla siguiente. Los datos se facilitan para ofrecer a los médicos información sobre la probabilidad de éxito virológico, basada en la susceptibilidad a darunavir previa al tratamiento.

Respuesta (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 24) a PREZISTA/rtv 600/100 mg dos veces al día, según fenotipo para darunavir en el momento inicial y mediante el uso de enfuvirtida: análisis de pacientes ya tratados en los ensayos POWER y DUET

Fenotipo para darunavir en el momento inicial	Total % (n/N)	Con experiencia en el uso de ENF % (n/N)	Sin experiencia en el uso de ENF % (n/N)
Todos los rangos	45% (455/1014)	39% (290/741)	60% (165/273)
≤ 10	55% (364/659)	51% (244/477)	66% (120/182)
10-40	29% (59/203)	17% (25/147)	61% (34/56)
> 40	8% (9/118)	5% (5/94)	17% (4/24)

Al decidir un nuevo régimen para los pacientes en los que el régimen antirretroviral haya fracasado, deberían considerarse con precaución los antecedentes de tratamientos y los resultados de las pruebas de resistencia, cuando los haya.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de PREZISTA, en la administración concomitante con ritonavir, han sido evaluadas en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados con el VIH-1. La exposición a darunavir fue superior en los pacientes infectados con el VIH-1 con respecto a los sujetos sanos. La mayor exposición a darunavir en pacientes infectados con el VIH-1, en comparación con sujetos sanos, puede explicarse por la existencia de concentraciones más elevadas de la glucoproteína ácida alfa-1 (AAG) en los pacientes infectados con el VIH-1, que dan lugar a un aumento de la afinidad de darunavir por la AAG en plasma y, por tanto, a mayores concentraciones plasmáticas.

Darunavir es metabolizado principalmente por la CYP3A. Ritonavir inhibe la CYP3A, aumentando así considerablemente las concentraciones plasmáticas de darunavir.

Absorción

Darunavir fue absorbido rápidamente después de la administración oral. Por lo general, la concentración máxima de darunavir en plasma, en presencia de una baja dosis de ritonavir, se alcanza entre las 2,5 y 4,0 horas.

La biodisponibilidad oral absoluta de una única dosis de 600 mg PREZISTA (sola) fue de aproximadamente el 37% y aumentó a aproximadamente el 82% cuando se la administró conjuntamente con ritonavir 100 mg dos veces al día. El efecto de potenciación farmacocinética global de ritonavir consistió en aumentar unas 14 veces la exposición sistémica de darunavir cuando se administró una única dosis de 600 mg de PREZISTA por vía oral junto con ritonavir a razón de 100 mg, dos veces al día. (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa de PREZISTA en presencia de bajas dosis de ritonavir es un 30% menor que si se administra durante la ingestión de alimentos. Por ese motivo, los comprimidos de PREZISTA deberían tomarse con ritonavir y con las comidas. El tipo de alimentos ingeridos no afecta a la exposición a darunavir.

Distribución

Darunavir está ligado a las proteínas plasmáticas en un 95%, aproximadamente. Darunavir se asocia principalmente a la glucoproteína ácida alfa-1 plasmática.

Metabolismo

Los experimentos *in vitro* realizados con microsomas de hígado humano (HLM) demuestran que darunavir sufre primordialmente un metabolismo oxidativo. Darunavir es metabolizado en su mayor parte por el sistema CYP hepático y casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo con Cdarunavir¹⁴ realizado en voluntarios sanos demostró que la mayor parte de la radioactividad en plasma tras una sola dosis de 400/100 mg de PREZISTA/rtv se debió al fármaco precursor. Se han identificado como mínimo 3 metabolitos oxidativos de darunavir en el ser humano; todos mostraban una actividad como mínimo 10 veces inferior a la actividad de darunavir contra la cepa de referencia del VIH.

Eliminación

Tras una dosis de ¹⁴Cdarunavir/rtv de 400/100 mg, aproximadamente el 79,5% y el 13,9% de la dosis administrada de ¹⁴Cdarunavir pudo detectarse en heces y orina, respectivamente. El darunavir no modificado representó aproximadamente el 41,2% y el 7,7% de la dosis administrada en heces y orina, respectivamente. La vida media de la eliminación terminal de darunavir fue aproximadamente de 15 horas, cuando se combinó con ritonavir.

El aclaramiento intravenoso de darunavir solo (150 mg) y en presencia de bajas dosis de ritonavir fue de 32,8 l/h y 5,9 l/h, respectivamente.

Poblaciones especiales

Niños

La investigación de la farmacocinética de PREZISTA en combinación con ritonavir en pacientes pediátricos está actualmente en curso. En estos momentos, los datos disponibles son insuficientes para recomendar una dosis.

Ancianos

Los análisis farmacocinéticos de población en pacientes infectados con el VIH demostraron que la farmacocinética de PREZISTA no es sustancialmente distinta en el espectro de edades (18-75 años) que se evaluó en pacientes infectados con el VIH (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Sexo

Los análisis farmacocinéticos de población demostraron una exposición ligeramente superior a darunavir en mujeres infectadas con el VIH con respecto a los varones. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

Embarazo y posparto

La exposición a darunavir y a ritonavir total después de una toma de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral fue por lo general menor durante el embarazo en comparación con el posparto (ver las tablas siguientes). Sin embargo, en el caso de darunavir libre (es decir, activo),

los parámetros farmacocinéticos tuvieron una reducción menor durante el embarazo en comparación con el posparto, debido a un aumento en la parte libre de darunavir durante el embarazo en comparación con el posparto.

Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/ritonavir en dosis de 600/100 mg dos veces al día como parte de un tratamiento antirretroviral durante el segundo trimestre del embarazo, el tercer trimestre del embarazo y el posparto

Farmacocinética de darunavir total (media ±SD)	2° Trimestre del embarazo (n=11) ^a	3° Trimestre del embarazo (n=11)	Período posparto (6-12 semanas) (n=11)
C _{máx} , ng/ml	4.601 ± 1.125	5.111 ± 1.517	6.499 ± 2.411
AUC _{12h} , ng.h/mL	38.950 ± 10.010	43.700 ± 16.400	55.300 ± 27.020
C _{mín} , ng/ml ^b	1.980 ± 839,9	2.498 ± 1.193	2.711 ± 2.268

^a n=10 para AUC_{12h}

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

Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/ritonavir a 800/100 mg al día como parte de un tratamiento antirretroviral durante el segundo trimestre del embarazo, el tercer trimestre del embarazo y el posparto

Farmacocinética de darunavir total (media ±SD)	2° Trimestre del embarazo (n=16)	3° Trimestre del embarazo (n=14)	Período posparto (6-12 semanas) (n=15)
C _{máx} , ng/ml	4.988 ± 1.551	5.138 ± 1.243	7.445 ± 1.674
AUC _{24h} , ng.h/mL	61.303 ± 16.232	60.439 ± 14.052	94.529 ± 28.572
C _{mín} , ng/ml ^a	1.193 ± 509	1.098 ± 609	1.572 ± 1.108

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

Las mujeres que recibieron darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día durante el 2° trimestre del embarazo presentaron valores medios intraindividuales de darunavir total de C_{máx}, AUC_{12h} y C_{mín} que fueron un 28%, 24% y 17% menores, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el 3° trimestre del embarazo, los valores de darunavir total de C_{máx}, AUC_{12h} y C_{mín} fueron un 19% y 17% menores y un 2% más altos, respectivamente, en comparación con el posparto.

Las mujeres que recibieron darunavir/ritonavir 800/100 mg al día durante el 2° trimestre del embarazo presentaron valores medios intraindividuales de darunavir total de C_{máx}, AUC_{24h} y C_{mín} que fueron un 34%, 34% y 32% menores, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el 3° trimestre del embarazo, los valores de darunavir total de C_{máx}, AUC_{24h} y C_{mín} fueron un 31%, 35% y 50% menores, respectivamente, en comparación con el posparto.

Insuficiencia renal

Los resultados de un estudio de balance másico con ¹⁴Cdarunavir/rtv demostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis de darunavir administrada se excreta por la orina como fármaco inalterado.

Pese a que PREZISTA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal, los análisis farmacocinéticos de población mostraron que la farmacocinética de PREZISTA no se veía considerablemente afectada en pacientes infectados con el VIH con insuficiencia renal moderada

(depuración de creatinina entre 30-60 ml/min, n=20) (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática

Darunavir se metaboliza y elimina 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 insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh, n=8) y moderada (clase B de Child-Pugh, n=8) fueron comparables a los de los sujetos sanos. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de darunavir (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Datos preclínicos de seguridad

Se han llevado a cabo estudios toxicológicos en animales tratados con darunavir solo (en ratones, ratas y perros) y en combinación con ritonavir (en ratas y perros).

En estudios de toxicología crónica en ratas y perros se observaron tan sólo efectos limitados del tratamiento con darunavir. En ratas, los órganos diana establecidos fueron el sistema hematopoyético, el sistema de coagulación sanguínea, el hígado y la tiroides, que fueron observados a dosis de 100 mg/kg/día y superiores, y a exposiciones por debajo de los niveles clínicos. Se observó una reducción variable pero limitada en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos, así como incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) activada. Los cambios observados en hígado y tiroides se interpretaron como reflejo de una respuesta adaptativa a la inducción enzimática en la rata, más que como una reacción adversa. En estudios de combinación de toxicidad con ritonavir, no se documentaron otros órganos diana de la toxicidad en las ratas. En el caso de los perros, no se identificaron hallazgos de toxicidad importantes ni otros órganos diana afectados con dosis de 120 mg/kg/día y exposiciones equivalentes a la exposición clínica según la dosis recomendada.

En un estudio llevado a cabo en ratas, no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad con el tratamiento de PREZISTA en dosis de hasta 1000 mg/kg/día y niveles de exposición inferiores (AUC: 0,5 veces) a la de los humanos con la dosis clínicamente recomendada. Con los mismos niveles posológicos, no se produjo teratogenicidad con darunavir en ratas y conejos cuando se trataron sólo con este fármaco, ni tampoco en ratones, cuando recibieron el tratamiento combinado con ritonavir. Los niveles de exposición fueron inferiores a los obtenidos con la dosis clínica recomendada en humanos. En una evaluación del desarrollo prenatal y posnatal en ratas, darunavir (con o sin ritonavir) provocó una reducción transitoria del peso corporal de las crías durante la lactancia. Esta circunstancia se atribuyó a la exposición al fármaco a través de la leche materna. Ninguna función se vio afectada tras el destete, ni con darunavir sólo, ni en combinación con ritonavir. En las ratas jóvenes a las que se administró directamente una dosis de darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los días 23 a 26 de vida, se observaron algunos casos de mortalidad y, en ciertos animales, convulsiones. 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 mortalidad asociada con el tratamiento en las ratas jóvenes que recibieron una dosis de 1000 mg/kg de darunavir (dosis única) al día 26 de vida o de 500 mg/kg (dosis repetida) desde el día 23 hasta el día 50 de vida, y las exposiciones y el perfil de toxicidad fueron comparables con los observados en ratas adultas. Como no se

conoce con seguridad la tasa de desarrollo de la barrera hematoencefálica y las enzimas hepáticas humanas, PREZISTA/rtv no se debe usar en pacientes pediátricos de menos de 3 años de edad.

Se evaluó el potencial cancerígeno 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. Se detectaron adenomas de células foliculares tiroideas entre las ratas macho. La administración de darunavir no provocó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de ningún otro tipo de tumor benigno o maligno en los ratones y las ratas. 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 tumores tiroideos. Con las dosis de ensayo 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.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

PRESENTACIÓN	Nivel 2
Comprimido de 600 mg	<p>COMPRIMIDO DE COLOR BLANCO:</p> <p><i>Núcleo del comprimido</i></p> <p>Celulosa microcristalina, Sílice coloidal anhidro, Crospovidona, Estearato de magnesio</p> <p><i>Comprimido recubierto con película</i></p> <p>Alcohol polivinílico - parcialmente hidrolizado, Macrogol 3350, Dióxido de titanio (E171), Talco</p>

Incompatibilidades

Se desconocen.

Período de validez

Observe la fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Precauciones especiales de conservación

Observe las precauciones de conservación en el embalaje exterior.

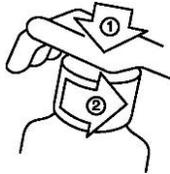
Manténgase fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos PREZISTA se distribuyen en frascos de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierres de polipropileno (PP) a prueba de niños, de la siguiente forma:

PREZISTA 600 mg: 60 comprimidos

Instrucciones de uso y manipulación



El frasco de plástico va provisto de un tapón a prueba de niños y debe abrirse como se indica a continuación:

- Presione el tapón hacia abajo al tiempo que lo hace girar en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Retire el tapón desenroscado.

BOLIVIA:

Importado y Distribuido por: SCHMIDTS PHARMA S.R.L.,
Av. Mariscal Santa Cruz esquina Yanacocha, Ed. Hansa 6° piso, La Paz, Bolivia.
Reg. Far. Gabriela Ayala M.
Venta bajo receta médica.
Registro Sanitario N°: II-48026/2012

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico (Bolivia): infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono:

Bolivia: 800 100 990

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Basado en IPI Diciembre, 2016.