ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

En este resumen no se incluye toda la información necesaria para administrar PREZCOBIX de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de PREZCOBIX.

PREZCOBIX® (darunavir y cobicistat) tabletas, para uso oral

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2015

----------CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES----------

Indicaciones y uso (1)	03/2025
Posología y forma de administración (2.1)	03/2025

----------INDICACIONES Y USO----------

PREZCOBIX es la combinación de dos fármacos, darunavir, un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), y cobicistat, un inhibidor de CYP3A, que se indica para el tratamiento del VIH-1 en pacientes adultos con tratamiento previo y sin tratamiento previo, y de pacientes pediátricos con un peso mínimo de 25 kg sin sustituciones asociadas con resistencia al darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V). (1)

----------POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN----------

Dosis recomendada:

- Adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg: una tableta de 800 mg/150 mg una vez al día con los alimentos. (2.1)
- Pacientes pediátricos de al menos 25 kg a menos de 40 kg de peso: una tableta de 675 mg/150 mg una vez al día con los alimentos. (2.1)

Pruebas antes del inicio del tratamiento: se recomienda el análisis genotípico del VIH para pacientes que ya han recibido tratamiento antirretroviral. Evalúe la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con PREZCOBIX. Cuando se utilice con tenofovir DF: evalúe la glucosa en la orina y la proteína en la orina en los valores iniciales y controle la depuración de creatinina, la glucosa en la orina y la proteína en la orina. Controle el fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal o con riesgo de padecerla. (2.2)

----------DOSIS Y CONCENTRACIONES----------

- Tabletas: 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. (3)
- Tabletas: 675 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. (3)

----------CONTRAINDICACIONES----------

PREZCOBIX está contraindicado en pacientes que reciben determinados medicamentos conjuntamente para los cuales la alteración de las concentraciones plasmáticas se asocia con eventos graves o potencialmente mortales o con pérdida del efecto terapéutico. (4, 7.2)

----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------

- Puede producirse hepatitis inducida por el medicamento (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica), lesión hepática, incluso muertes, con PREZCOBIX. Monitoree la función hepática antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes con niveles elevados de las transaminasas antes del tratamiento. (5.1)

- Con PREZCOBIX, pueden ocurrir reacciones de la piel de leves a graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda. Suspenda el tratamiento si se presentan reacciones graves. (5.2)
- Se informaron casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi cuando PREZCOBIX se utiliza en combinación con un régimen que contiene tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF). (5.4)
- PREZCOBIX no se recomienda en combinación con otros medicamentos antirretrovirales que requieran un potenciador farmacocinético. (5.6)
- Controle a los pacientes que tienen alergia conocida a la sulfonamide. (5.7)
- Los pacientes que reciben PREZCOBIX pueden desarrollar una nueva aparición o exacerbaciones de diabetes mellitus/hiperglucemia (5.8), redistribución/acumulación de la grasa corporal (5.9) y síndrome de reconstitución inmunitaria. (5.10)
- Los pacientes con hemofilia pueden tener más eventos de hemorragia. (5.11)

----------REACCIONES ADVERSAS----------

- Las reacciones adversas más comunes al darunavir, un componente de PREZCOBIX (incidencia superior o igual al 5 %) de, al menos, gravedad moderada (superior o igual a grado 2) fueron diarrea, náusea, sarpullido, dolor de cabeza, dolor abdominal y vómitos. (6.1)

Si SOSPECHA de una REACCIÓN ADVERSA, notifíquela a Janssen Products, LP llamando al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en *www.fda.gov/medwatch*.

----------INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS----------

- La coadministración de PREZCOBIX con otros medicamentos puede alterar la concentración de los otros medicamentos y esos medicamentos pueden alterar las concentraciones de darunavir o cobicistat. Consulte la información completa de prescripción antes y durante el tratamiento para determinar posibles interacciones farmacológicas. (4, 5.6, 7, 12.3)

----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------

- Embarazo: no se recomienda el uso de PREZCOBIX durante el embarazo debido a exposiciones considerablemente más bajas de darunavir y cobicistat durante este período. (8.1, 12.3)
- Lactancia: no se recomienda amamantar. (8.2)
- Pacientes pediátricos: no se recomienda para pacientes pediátricos que pesen menos de 25 kg. (8.4)

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 03/2025

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos de al menos 25 kg de peso
2.2 Pruebas antes del inicio del tratamiento con PREZCOBIX
2.3 No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave
2.4 No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave
2.5 No se recomienda durante el embarazo
3 DOSIS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Hepatotoxicidad
5.2 Reacciones de la piel graves
5.3 Efectos sobre la creatinina sérica
5.4 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal cuando se usa con tenofovir disoproxil fumarate
5.5 Riesgo de reacciones adversas graves o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas
5.6 Antirretrovirales no recomendados
5.7 Alergia a la sulfonamide
5.8 Diabetes mellitus/hiperglucemia
5.9 Redistribución de la grasa
5.10 Síndrome de reconstitución inmunitaria
5.11 Hemofilia
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia postcomercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Posibles efectos de PREZCOBIX sobre otros medicamentos
7.2 Posibles efectos de otros medicamentos sobre PREZCOBIX
7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras posiblemente significativas
7.4 Medicamentos sin interacciones de importancia clínica con PREZCOBIX
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Insuficiencia hepática
8.7 Insuficiencia renal
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
12.4 Microbiología
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Resultados de ensayos clínicos en pacientes adultos con VIH-1
14.2 Resultados de ensayos clínicos en pacientes pediátricos con VIH-1
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

PREZCOBIX se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes adultos con tratamiento previo o sin tratamiento previo, y en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 25 kg sin sustituciones asociadas con resistencia al darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V).

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos de al menos 25 kg de peso

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas de PREZCOBIX para pacientes adultos y pacientes pediátricos de al menos 25 kg de peso. La dosis pediátrica se basa en el peso. Administre PREZCOBIX por vía oral con los alimentos junto con otros agentes antirretrovirales.

Tabla 1: Dosis recomendadas de PREZCOBIX en pacientes adultos y pediátricos de al menos 25 kg de peso, sin tratamiento previo o tratados previamente sin RAM a DRV*

Población de pacientes	Dosis (una vez al día con alimentos)
Pacientes adultos	Una tableta de 800 mg de darunavir/150 mg de cobicistat
Pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg	
Pacientes pediátricos con un peso mínimo de 25 kg, pero inferior a 40 kg	Una tableta de 675 mg de darunavir/150 mg de cobicistat

*Mutaciones relacionadas con la resistencia (RAM) a DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Antes de prescribir tabletas de PREZCOBIX de 675 mg/150 mg, se debe evaluar la capacidad de los niños para tragarlas. En el caso de que el paciente no pueda tragar la tableta de 675 mg/150 mg entera, la tableta ranurada se puede dividir en dos con la mano. Cada fragmento se debe tomar inmediatamente luego de partir la tableta para garantizar la administración de toda la dosis. La ranura es solo para facilitar la división de la tableta y así tragarla, no para dividirla en dosis iguales.

2.2 Pruebas antes del inicio del tratamiento con PREZCOBIX

Análisis genotípico del VIH

El análisis genotípico del VIH se recomienda para pacientes que ya han recibido tratamiento antirretroviral. Sin embargo, cuando no es posible realizar el análisis genotípico del VIH, PREZCOBIX puede utilizarse en pacientes que nunca han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa, pero no se recomienda en pacientes que ya hayan recibido dicho tratamiento.

Depuración de creatinina

Antes de comenzar el tratamiento con PREZCOBIX, evalúe la depuración de creatinina estimada porque el cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal real *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*. Cuando administre conjuntamente PREZCOBIX con tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) evalúe la depuración de creatinina estimada, la glucosa en orina y las proteínas en la orina en el nivel inicial *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

2.3 No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave

PREZCOBIX administrado conjuntamente con tenofovir DF no se recomienda en pacientes que tienen una depuración de creatinina estimada inferior a 70 ml por minuto *[consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Reacciones adversas (6.1)]*.

2.4 No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave

PREZCOBIX no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

2.5 No se recomienda durante el embarazo

PREZCOBIX no se recomienda durante el embarazo debido a exposiciones considerablemente más bajas de darunavir y cobicistat durante el segundo y el tercer trimestre *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1) y Farmacología clínica (12.3)]*.

No debe iniciarse el tratamiento con PREZCOBIX en mujeres embarazadas. Se recomienda un régimen alternativo para aquellas mujeres que quedan embarazadas durante la terapia con PREZCOBIX.

3 DOSIS Y CONCENTRACIONES

PREZCOBIX 800 mg darunavir/150 mg cobicistat es una tableta recubierta de color rosa y de forma ovalada, grabada con la inscripción “800” de un lado y “TG” del otro.

PREZCOBIX 675 mg darunavir/150 mg cobicistat, es una tableta recubierta, ranurada, de color verde a verde oscuro y de forma ovalada, grabada con la inscripción “675” de un lado y “TG” del otro.

4 CONTRAINDICACIONES

Tanto el darunavir como el cobicistat son inhibidores de la isoforma citocromo P450 3A (CYP3A). PREZCOBIX no debe coadministrarse con medicamentos que dependen en gran medida de CYP3A para la eliminación y para los cuales las altas concentraciones plasmáticas están asociadas con eventos graves o potencialmente mortales (índice terapéutico estrecho). Tanto el darunavir como el cobicistat son sustratos de la isoforma citocromo P450 3A (CYP3A). La coadministración de PREZCOBIX con inductores de CYP3A puede llevar a exposiciones más bajas de darunavir y cobicistat y a la potencial pérdida de la eficacia del darunavir y posible resistencia. A continuación, se detallan ejemplos de medicamentos que están contraindicados para la coadministración con PREZCOBIX *[consulte Interacciones farmacológicas (7.3) y Farmacología clínica (12.3)]*.

- antagonista de los receptores alfa 1 adrenégicos: alfuzosin;
- anticonvulsivos: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin;
- prevención de la gota: colchicine, en pacientes con insuficiencia hepática o renal;
- antimicobacteriano: rifampin;
- antipsicóticos: lurasidone, pimozide;
- trastornos cardíacos: dronedarone, ivabradine, ranolazine;
- derivados de cornezuelo, por ejemplo, dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine;
- productos a base de hierbas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*);
- antivirales de acción directa para hepatitis C: elbasvir/grazoprevir;
- agentes modificadores de lípidos: lomitapide, lovastatin, simvastatin;
- antagonista de opioides: naloxegol;
- inhibidor de PDE-5: sildenafil cuando se lo usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar;
- sedantes/hipnóticos: midazolam, triazolam administrados por vía oral.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hepatotoxicidad

Durante el programa de desarrollo clínico del darunavir (N = 3063), en los casos en que el darunavir se administró conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día o dos veces al día, se informó hepatitis inducida por el medicamento (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) en el 0.5 % de los participantes. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis B o C activa crónica, tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías en la función hepática, incluidas reacciones adversas hepáticas graves.

También se han informado casos de lesión hepática posteriores a la comercialización, incluidas algunas muertes, con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir. Estos generalmente han ocurrido en pacientes con enfermedad de VIH-1 avanzada que toman múltiples medicamentos en conjunto, que tienen comorbilidades como coinfección por hepatitis B o C o que tienen síndrome de reconstitución inmunitaria. No se ha establecido una relación causal con darunavir coadministrado con ritonavir.

Se deben realizar pruebas de laboratorio apropiadas antes de iniciar la terapia con PREZCOBIX y se debe controlar a los pacientes durante el tratamiento. Se debe considerar un monitoreo del aumento de aspartato transaminasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que tienen elevaciones de transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con PREZCOBIX.

La evidencia de nueva disfunción hepática o deterioro de la ya existente (incluida la elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas o síntomas tales como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que toman PREZCOBIX debería motivar la consideración de interrupción o suspensión del tratamiento.

5.2 Reacciones de la piel graves

Durante el programa de desarrollo clínico del darunavir (N = 3063), en los casos en que el darunavir se administró de forma conjunta con ritonavir 100 mg una vez al día o dos veces al día, se informaron reacciones de la piel graves acompañadas en algunos casos por fiebre o elevaciones de las transaminasas en el 0.4 % de los participantes. Rara vez se informó el síndrome de Stevens-Johnson (menos del 0.1 %) durante el programa de desarrollo clínico. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de necrólisis epidérmica tóxica, sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada. Suspenda el tratamiento con PREZCOBIX inmediatamente si se presentan signos o síntomas de reacciones de la piel graves. Algunos ejemplos de estas reacciones son sarpullido grave o acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis o eosinofilia.

También se informó sarpullido leve a moderado, frecuentemente dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la administración.

5.3 Efectos sobre la creatinina sérica

El cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada debido a una inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar la función glomerular renal real. Este efecto debería considerarse cuando se interpretan los cambios en la depuración de creatinina estimada en pacientes que comienzan el tratamiento con PREZCOBIX, particularmente en pacientes con enfermedades o que reciben medicamentos que necesitan control de la depuración de creatinina estimada.

Antes de comenzar la terapia con PREZCOBIX, evalúe la depuración de creatinina estimada *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*. Las recomendaciones de la posología no están disponibles para los medicamentos que requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal tratados con PREZCOBIX *[consulte Interacciones farmacológicas (7.3) y Farmacología*

clínica (12.2)]. Considere medicamentos alternativos que no requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Aunque el cobicistat puede causar aumentos modestos en la creatinina sérica y disminuciones modestas en la depuración de creatinina estimada sin afectar la función glomerular renal, los pacientes con un aumento confirmado en la creatinina sérica superior a 0.4 mg/dl desde el nivel basal deberían someterse a un seguimiento estricto de la seguridad renal.

5.4 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal cuando se usa con tenofovir disoproxil fumarate

Se ha informado insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, al usar cobicistat, un componente de PREZCOBIX, en un régimen antirretroviral que contenía tenofovir DF. La coadministración de PREZCOBIX y tenofovir DF no se recomienda en pacientes que tengan una depuración de creatinina estimada inferior a 70 ml/min *[consulte Posología y forma de administración (2.3)].*

- Documente los valores iniciales de glucosa y proteína en orina *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]* y lleve a cabo controles de rutina de la depuración de creatinina estimada, glucosa en orina y proteína en orina durante el tratamiento al utilizar PREZCOBIX con tenofovir DF. Mida el fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal o que corren riesgo de tener insuficiencia renal cuando se utiliza con tenofovir DF.
- No se recomienda la coadministración de PREZCOBIX y tenofovir DF con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico.

Consulte la información completa de prescripción del cobicistat para obtener información adicional sobre el cobicistat.

5.5 Riesgo de reacciones adversas graves o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

El inicio del tratamiento con PREZCOBIX, que inhibe CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A, o el inicio del tratamiento con medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben PREZCOBIX, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A y disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos formados por CYP3A. El inicio del tratamiento con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de PREZCOBIX respectivamente.

Estas interacciones pueden provocar lo siguiente:

- reacciones adversas de importancia clínica, que podrían producir eventos graves, potencialmente mortales o fatales por las exposiciones más elevadas de medicamentos concomitantes;
- reacciones adversas de importancia clínica provenientes de exposiciones más altas a PREZCOBIX;
- pérdida del efecto terapéutico de los medicamentos concomitantes por exposiciones más bajas de metabolitos activos;
- pérdida del efecto terapéutico de PREZCOBIX y posible desarrollo de resistencia por exposiciones más bajas de PREZCOBIX.

Consulte la Tabla 2 para ver los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas importantes, incluidas las recomendaciones de dosis. Considere el potencial de interacción farmacológica antes y durante la terapia con PREZCOBIX, revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con PREZCOBIX y monitoree las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes *[consulte Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7)].*

Cuando se utiliza con medicamentos concomitantes, PREZCOBIX puede causar interacciones farmacológicas diferentes de las observadas o esperadas con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir. Los mecanismos complejos o desconocidos de interacciones farmacológicas imposibilitan la extrapolación de las interacciones farmacológicas con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir a determinadas interacciones de PREZCOBIX *[consulte Interacciones farmacológicas (7) y Farmacología clínica (12.3)].*

5.6 Antirretrovirales no recomendados

No se recomienda usar PREZCOBIX en combinación con otros medicamentos antirretrovirales que requieren un potenciador farmacocinético (es decir, otro inhibidor de la proteasa o elvitegravir) porque no se han establecido recomendaciones de dosis para dichas combinaciones y la coadministración puede ocasionar una disminución en las concentraciones plasmáticas de los agentes antirretrovirales, lo que causa la pérdida de efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.

PREZCOBIX no se recomienda en combinación con productos que contienen los componentes individuales de PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) o con ritonavir. Para obtener recomendaciones adicionales sobre el uso de PREZCOBIX con otros agentes antirretrovirales, *[consulte Interacciones farmacológicas (7)].*

5.7 Alergia a la sulfonamide

El darunavir contiene una fracción de sulfonamide. Controle a los pacientes que tengan una alergia conocida a la sulfonamide después de comenzar el tratamiento con PREZCOBIX. En los estudios clínicos con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir, la incidencia y la gravedad del sarpullido fueron similares en sujetos con antecedentes o sin antecedentes de alergia a la sulfonamide.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

5.8 Diabetes mellitus/hiperglucemia

Se han informado casos de nueva aparición de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con VIH-1 que reciben tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) del VIH. Algunos pacientes tuvieron que iniciar el tratamiento o hacer ajustes de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de dichos eventos. En algunos casos, se desarrolló cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que suspendieron la terapia con IP, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Como estos eventos se informaron de manera voluntaria durante la práctica clínica, no es posible estimar la frecuencia y no se han establecido las relaciones causales entre la terapia con IP del VIH y estos eventos.

5.9 Redistribución de la grasa

Se ha observado una redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluida obesidad central, agrandamiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste muscular periférico, desgaste muscular facial, agrandamiento mamario y "aspecto cushingoide" en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente, se desconocen el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

5.10 Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada que incluye PREZCOBIX. Durante la fase inicial de la combinación de tratamiento antirretroviral, los pacientes, cuyo sistema inmunitario responda, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas residuales o indolentes (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* [PCP] o tuberculosis), que podría necesitar otras evaluaciones y tratamientos.

También se ha informado de la aparición de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis, el síndrome de Guillain-Barré y la hepatitis autoinmune) en el contexto de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable y puede producirse muchos meses después del inicio del tratamiento antirretroviral.

5.11 Hemofilia

Se informó un aumento de la hemorragia, que incluye hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con IP del VIH. En algunos pacientes, se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, el tratamiento con IP del VIH se continuó o se reintrodujo si había sido suspendido. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con los IP y estos episodios.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en otras secciones del prospecto:

- Hepatotoxicidad *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Reacciones de la piel graves *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Efectos sobre la creatinina sérica *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal cuando se utiliza con tenofovir DF *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Síndrome de reconstitución inmunitaria *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Ensayos clínicos en adultos

Durante el programa de desarrollo clínico del darunavir, en los casos en que el darunavir se administró conjuntamente con ritonavir 100 mg una o dos veces al día, las reacciones adversas clínicas más comunes (incidencia superior o igual al 5 %) de al menos intensidad moderada (superior o igual a grado 2) fueron diarrea, náusea, sarpullido, dolor de cabeza, dolor abdominal y vómitos. Consulte la información completa de prescripción de darunavir para obtener información adicional sobre las reacciones adversas informadas con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir. Consulte la información completa de prescripción de cobicistat para obtener información de los ensayos clínicos sobre las reacciones adversas informadas con cobicistat.

Se realizó un ensayo clínico con un solo grupo con darunavir y cobicistat administrados como entidades únicas en 313 participantes con VIH-1. Las reacciones adversas evaluadas hasta la semana 24 no difirieron de manera considerable de aquellas informadas en ensayos clínicos con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir.

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos

No se realizaron ensayos clínicos con PREZCOBIX en pacientes pediátricos. Sin embargo, la seguridad de los componentes de PREZCOBIX, darunavir y cobicistat, administrados conjuntamente con dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, se evaluó en participantes pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad infectados por el VIH-1 en el ensayo clínico GS-US-216-0128 (cohorte 1, con supresión virológica, N = 7 con un peso de ≥40 kg) y en participantes pediátricos de 6 a menos de 12 años de edad (cohorte 2, con supresión virológica, N = 8 con un peso de ≥25 kg) hasta la semana 48. Los análisis de seguridad de este

ensayo en estos participantes pediátricos no identificaron nuevos problemas de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de PREZCOBIX en participantes adultos *[consulte Estudios clínicos (14.2)]*.

6.2 Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación del darunavir. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Redistribución de la grasa corporal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Rabdomiólisis (asociada a la coadministración con inhibidores de la HMG-CoA reductasa)

Trastornos renales y urinarios

Nefropatía por cristales, cristaluria

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posibles efectos de PREZCOBIX sobre otros medicamentos

El darunavir coadministrado con cobicistat es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. El cobicistat inhibe los siguientes transportadores: glucoproteína-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. Por lo tanto, la coadministración de PREZCOBIX con medicamentos que son principalmente metabolizados por CYP3A o CYP2D6 o son sustratos de P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3 puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y puede estar asociado con eventos adversos. La coadministración de PREZCOBIX con medicamentos que tienen metabolitos activos formados por CYP3A puede dar lugar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos, lo que puede producir la pérdida de su efecto terapéutico (consulte la Tabla 2).

7.2 Posibles efectos de otros medicamentos sobre PREZCOBIX

El darunavir es metabolizado por CYP3A. El cobicistat es metabolizado por CYP3A, y en menor medida, por CYP2D6. Se espera que la coadministración de PREZCOBIX con medicamentos que inducen la actividad del CYP3A aumenten la depuración del darunavir y el cobicistat, lo que produce concentraciones plasmáticas más bajas de darunavir y cobicistat y puede llevar a la pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. La coadministración de PREZCOBIX y otros medicamentos que inhiben CYP3A puede ocasionar mayores concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat (consulte la Tabla 2).

7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras posiblemente significativas

La Tabla 2 proporciona recomendaciones de dosis para las interacciones de relevancia clínica esperadas con PREZCOBIX (esta tabla no es exhaustiva). Estas recomendaciones se basan en los ensayos de interacción farmacológica o en interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos graves o pérdida del efecto terapéutico. La tabla incluye ejemplos de interacciones potencialmente importantes, pero no es exhaustiva y, por lo tanto, debe consultarse el prospecto de cada medicamento que se coadministra con PREZCOBIX para obtener información relacionada con la ruta metabólica, las vías de interacción, los posibles riesgos y las acciones específicas que se tomarán con respecto a la coadministración. Para ver una lista completa de ejemplos de los medicamentos contraindicados, *[consulte Contraindicaciones (4)]*.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen

Clase de medicamento concomitante: Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales del VIH-1: inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI)		
Didanosine	↔ darunavir ↔ cobicistat ↔ didanosine	La didanosine debe administrarse una hora antes o dos horas después de PREZCOBIX (administrado con alimentos).

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales del VIH-1: inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)		
Efavirenz	↓ cobicistat ↓ darunavir	No se recomienda la coadministración con efavirenz porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.
Etravirine	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	No se recomienda la coadministración con etravirine porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.
Nevirapine	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	No se recomienda la coadministración con nevirapine porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.
Agentes antivirales del VIH-1: antagonistas del correceptor de CCR5		
Maraviroc	↑ maraviroc	El maraviroc es un sustrato de CYP3A. Cuando se administra conjuntamente con PREZCOBIX, los pacientes deben recibir maraviroc 150 mg dos veces al día.
Otros agentes		
Antagonista de los receptores alfa 1 adrenégicos: alfuzosin	↑ alfuzosin	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como hipotensión.
Antibacterianos: clarithromycin, erythromycin, telithromycin	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antibacterial	Considere antibióticos alternativos con el uso concomitante de PREZCOBIX.
Agentes anticancerígenos: dasatinib, nilotinib	↑ agente anticancerígeno	Una disminución en la dosis o un ajuste en el intervalo de la dosis del dasatinib o nilotinib pueden ser necesarios cuando se administre conjuntamente con PREZCOBIX. Consulte la información sobre prescripción del dasatinib y nilotinib para obtener instrucciones sobre la dosis.
vinblastine, vincristine		Para la vincristine y la vinblastine, considere suspender temporalmente el régimen antirretroviral que contiene cobicistat en pacientes que tienen efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales importantes cuando PREZCOBIX se administra de manera concurrente con la vincristine o vinblastine. Si se debe suspender el régimen antirretroviral durante un período prolongado, considere iniciar un régimen revisado que no incluya un inhibidor de CYP3A o P-gp.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: **Ejemplos de nombres de medicamentos**	**Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Anticoagulantes: anticoagulantes orales directos (DOAC) Apixaban	↑ apixaban	Debido al posible aumento del riesgo de hemorragia, las recomendaciones de dosis para la coadministración de apixaban con PREZCOBIX dependen de la dosis de apixaban. Consulte las instrucciones de dosis de apixaban para su coadministración con inhibidores de P-gp e inhibidores potentes de CYP3A en la información de prescripción de apixaban.
Rivaroxaban	↑ rivaroxaban	No se recomienda la coadministración de rivaroxaban con PREZCOBIX porque puede aumentar el riesgo de hemorragia.
dabigatran etexilate, edoxaban	↑ dabigatran ↑ edoxaban	Consulte la información de prescripción de dabigatran etexilate o edoxaban para obtener recomendaciones sobre la coadministración. Las recomendaciones específicas se basan en la indicación, la función renal y el efecto de los inhibidores de P-gp coadministrados sobre la concentración de dabigatran o edoxaban. Se recomienda el control clínico cuando se coadministra con PREZCOBIX un anticoagulante oral directo (DOAC) no afectado por CYP3A4, pero transportado por P-gp, incluido el dabigatran etexilate y el edoxaban.
Otros anticoagulantes: warfarin	Warfarin: efecto desconocido	Monitoree el cociente internacional normalizado (INR) cuando se coadministre con warfarin.
Anticonvulsivos: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de causar concentraciones plasmáticas reducidas de darunavir, lo que puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Anticonvulsivos con efectos de inducción de CYP3A que NO están contraindicados: por ejemplo, eslicarbazepine, oxcarbazepine	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	Considere el tratamiento alternativo con anticonvulsivos o antirretrovirales para evitar posibles cambios en la exposición. Si la coadministración es necesaria, monitoree para determinar la existencia de pérdida o falta de respuesta virológica.
Anticonvulsivos que son metabolizados por CYP3A: por ejemplo, clonazepam	↑ clonazepam	Se recomienda realizar el monitoreo clínico de los anticonvulsivos.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: **Ejemplos de nombres de medicamentos**	**Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI): por ejemplo, paroxetine, sertraline	SSRI: efectos desconocidos	Cuando se coadministre con SSRI, TCA o trazodone, se recomienda realizar un ajuste de la dosis del antidepresivo para lograr el efecto deseado, incluso usar la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible, y controlar la respuesta al antidepresivo.
Antidepresivos tricíclicos (TCA): por ejemplo, amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline	↑ TCA	
Otros antidepresivos: trazodone	↑ trazodone	
Antifúngicos: itraconazole, isavuconazole, ketoconazole, posaconazole	↑ darunavir ↑ cobicistat	Monitoree para determinar el aumento de las reacciones adversas a darunavir o cobicistat, o antifúngicos.
	↑ itraconazole ↑ ketoconazole ↑ isavuconazole	Las recomendaciones de dosis específicas no están disponibles para la coadministración con estos antifúngicos. Monitoree para determinar el aumento de reacciones adversas al itraconazole o ketoconazole.
Voriconazole	↔ posaconazole voriconazole: efectos desconocidos	La coadministración con voriconazole no se recomienda, a menos que la evaluación de riesgos y beneficios justifique el uso del voriconazole.
Prevención de la gota: colchicine	↑ colchicine	La coadministración está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales. Para pacientes sin insuficiencia hepática o renal: • Tratamiento de los brotes de gota, coadministración de colchicine: 0.6 mg (1 tableta) x 1 dosis, seguido por 0.3 mg (media tableta) 1 hora después. El ciclo del tratamiento debe repetirse no antes de los 3 días. • Profilaxis de los brotes de gota, coadministración de colchicine: si el régimen original era de 0.6 mg dos veces por día, el régimen debería ajustarse a 0.3 mg una vez por día. Si el régimen original era de 0.6 mg una vez por día, el régimen debería ajustarse a 0.3 mg cada dos días. • Tratamiento de fiebre mediterránea familiar, coadministración de colchicine: dosis diaria máxima de 0.6 mg (puede darse 0.3 mg dos veces al día).

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: **Ejemplos de nombres de medicamentos**	**Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Antipalúdico: artemether/ lumefantrine	Artemether: efecto desconocido Lumefantrine: efecto desconocido	Monitoree para determinar una posible disminución de la eficacia antipalúdica o la posible prolongación de QT.
Antimicobacterianos: rifampin	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración está contraindicada debido a la posible pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencias.
Rifabutin	↑ Rifabutin cobicistat: efectos desconocidos darunavir: efectos desconocidos	Cuando se utiliza en combinación con PREZCOBIX, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg cada dos días. Monitoree para determinar las reacciones adversas relacionadas con la rifabutin, incluidas la neutropenia y la uveítis.
Rifapentine	↓ darunavir	No se recomienda la coadministración con rifapentine.
Antipsicóticos: lurasidone	↑ lurasidone	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales.
pimozide	↑ pimozide	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
por ejemplo, perphenazine, risperidone, thioridazine	↑ antipsicótico	Quizás sea necesaria una disminución en la dosis de antipsicóticos que se metabolizan por CYP3A o CYP2D6 cuando se coadministran con PREZCOBIX.
Quetiapine	↑ quetiapine	Inicio del tratamiento con PREZCOBIX en pacientes que toman quetiapine: considere una terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en la exposición a la quetiapine. Si se necesita coadministración, reduzca la dosis de quetiapine a 1/6 de la dosis actual y controle las reacciones adversas asociadas con la quetiapine. Consulte la información de prescripción de la quetiapine para obtener recomendaciones sobre el control de las reacciones adversas. Inicio de tratamiento con quetiapina en pacientes que toman PREZCOBIX: consulte la información de prescripción de la quetiapine para conocer la dosis inicial y el ajuste de la dosis de quetiapine.
betabloqueantes: por ejemplo, carvedilol, metoprolol, timolol	↑ betabloqueantes	Se recomienda realizar el monitoreo clínico para la coadministración con betabloqueantes que se metabolizan por CYP2D6.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: **Ejemplos de nombres de medicamentos**	**Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Bloqueadores del canal de calcio: por ejemplo, amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil	↑ bloqueadores del canal de calcio	Se recomienda realizar monitoreo clínico para la coadministración con bloqueadores del canal de calcio metabolizados por CYP3A.
Trastornos cardíacos: ranolazine, ivabradine	↑ ranolazine ↑ ivabradine	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales.
dronedarone	↑ dronedarone	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Otros antiarrítmicos por ejemplo, amiodarone, disopyramide, flecainide, lidocaine (sistémica), mexiletine, propafenone, quinidine	↑ antiarrítmicos	Se recomienda el monitoreo clínico cuando se coadministre con antiarrítmicos.
Digoxin	↑ digoxin	Cuando se coadministra con digoxin, ajuste la dosis de digoxin y monitoree las concentraciones de digoxin.
Corticoesteroides: dexamethasone (sistémica)	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración con dexamethasone sistémica u otros corticosteroides sistémicos que inducen CYP3A puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de la resistencia a PREZCOBIX. Considere corticosteroides alternativos.
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A: por ejemplo, betamethasone budesonide ciclesonide fluticasone methylprednisolone mometasone triamcinolone	↑ corticosteroides	La coadministración con corticosteroides (todas las vías de administración) cuya exposición aumenta significativamente con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar el riesgo de desarrollar el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Los corticosteroides alternativos que incluyen beclomethasone, prednisone y prednisolone (para los cuales los inhibidores potentes del CYP3A afectan menos la farmacocinética o farmacodinámicas en relación con otros esteroides) deben considerarse especialmente para el uso a largo plazo.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: **Ejemplos de nombres de medicamentos**	**Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentán	Inicio del tratamiento con bosentan en pacientes que toman PREZCOBIX: en pacientes que han recibido PREZCOBIX durante al menos 10 días, comience a administrar una dosis de 62.5 mg de bosentan una vez por día o cada dos días según la tolerancia de cada paciente. Inicio de tratamiento con PREZCOBIX en pacientes que toman bosentan: suspenda el uso de bosentan al menos 36 horas antes de comenzar a tomar PREZCOBIX. Después de al menos 10 días del inicio del tratamiento con PREZCOBIX, reanude la administración de una dosis de bosentan de 62.5 mg una vez al día o cada dos días según la tolerancia de cada paciente. Cómo cambiar de darunavir coadministrado con ritonavir a PREZCOBIX en pacientes que toman bosentan: mantenga la dosis de bosentan.
Derivados de cornezuelo: por ejemplo, dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine	↑ derivados de cornezuelo	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como toxicidad de cornezuelo aguda caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Virus de la hepatitis C (VHC): Antivirales de acción directa: elbasvir/grazoprevir glecaprevir/ pibrentasvir	↑ elbasvir/grazoprevir ↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	La coadministración está contraindicada debido al posible aumento de riesgo de elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT). No se recomienda la coadministración de PREZCOBIX con glecaprevir/pibrentasvir.
Productos a base de hierbas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de causar concentraciones plasmáticas reducidas de darunavir, lo que puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: **Ejemplos de nombres de medicamentos**	**Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Anticonceptivos hormonales:		Se deben considerar formas de anticoncepción adicionales o alternativas (no hormonales) cuando se administran conjuntamente anticonceptivos basados en estrógenos con PREZCOBIX *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.
drospirenone/ ethinylestradiol	↑ drospirenone ↓ ethinylestradiol	Para la coadministración con drospirenone, se recomienda hacer un control clínico debido al potencial de desarrollo de hiperpotasemia.
Otros anticonceptivos con progestina/ estrógeno	progestina: efectos desconocidos estrógeno: efectos desconocidos	No hay datos disponibles para hacer recomendaciones sobre la coadministración con otros anticonceptivos hormonales.
Inmunosupresores: cyclosporine, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunosupresores	Estos agentes inmunosupresores son metabolizados por CYP3A. Se recomienda el monitoreo terapéutico del medicamento con el uso concomitante.
Inmunodepresor/ neoplásico: everolimus irinotecan	↑ inmunosupresores	No se recomienda la coadministración de everolimus y PREZCOBIX. Suspenda PREZCOBIX al menos 1 semana antes de comenzar la terapia con irinotecan. No administre PREZCOBIX con irinotecan, a menos que no existan alternativas terapéuticas.
Agonista beta inhalado: salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración con salmeterol y puede ocasionar un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares relacionados con el salmeterol, incluidas prolongación de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: **Ejemplos de nombres de medicamentos**	**Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Agentes modificadores de lípidos **inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** lovastatin, simvastatin	↑ lovastatin ↑ simvastatin	Está contraindicada la coadministración debido a la posibilidad de causar reacciones graves como miopatía e incluso rabdomiólisis.
atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	↑ atorvastatin ↑ fluvastatin ↑ pravastatin ↑ rosuvastatin	Para atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin y rosuvastatin, comience con la dosis mínima recomendada y ajuste la dosis mientras monitorea la seguridad (p. ej., miopatía).
	pitavastatin: efecto desconocido	Las dosis recomendadas de atorvastatin o rosuvastatin son las siguientes: • La dosis de atorvastatin no debe exceder los 20 mg/día. • La dosis de rosuvastatin no debe exceder los 20 mg/día.
Otros agentes modificadores de lípidos: lomitapide	↑ lomitapide	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento notable de las transaminasas asociado con un aumento de las concentraciones plasmáticas de lomitapide.
Analgésicos opiáceos metabolizados por CYP3A: por ejemplo, fentanyl, oxycodone	↑ fentanyl ↑ oxycodone	Con la coadministración, se recomienda hacer un control minucioso de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas asociados con los analgésicos opioides metabolizados por CYP3A (incluso depresión respiratoria potencialmente mortal).
tramadol	↑ tramadol	Quizás sea necesario disminuir la dosis de tramadol con el uso concomitante.
Analgésicos narcóticos para el tratamiento de la dependencia de opioides: buprenorphine, buprenorphine/naloxone, methadone	buprenorphine o buprenorphine/naloxone: efectos desconocidos methadone: efectos desconocidos	Inicio de administración de buprenorphine, buprenorphine/naloxone o methadone en pacientes que toman PREZCOBIX: ajuste cuidadosamente la dosis de buprenorphine, buprenorphine/naloxone o methadone hasta lograr el efecto deseado; use la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible. Inicio de tratamiento con PREZCOBIX en pacientes que toman bbuprenorphine, buprenorphine/naloxone o methadone: quizás sea necesario realizar un ajuste de la dosis de buprenorfina, buprenorphine, buprenorphine/naloxone o methadone. Controle los signos y síntomas clínicos.
Antagonista de opioides naloxegol	↑ naloxegol	La coadministración de PREZCOBIX y naloxegol está contraindicada debido a la posibilidad de precipitar los síntomas de abstinencia de opioides.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: **Ejemplos de nombres de medicamentos**	**Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Inhibidores de la fosfodiesterasa PDE-5: por ejemplo, avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ Inhibidores de PDE-5	No se recomienda la coadministración con avanafil, ya que no se ha establecido un régimen de dosis de avanafil seguro y efectivo. La coadministración con inhibidores de PDE-5 puede ocasionar un aumento en las reacciones adversas asociadas con el inhibidor de PDE-5, como hipotensión, síncope, trastornos visuales y priapismo. Uso de inhibidores de PDE-5 para la hipertensión arterial pulmonar (PAH): la coadministración con sildenafil utilizado para la PAH está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones adversas asociadas al sildenafil (entre ellas, trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafil con PREZCOBIX: • *Inicio de tratamiento con tadalafil en pacientes que toman PREZCOBIX:* en pacientes que reciben PREZCOBIX durante al menos una semana, comience a administrar una dosis de 20 mg de tadalafil una vez al día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerancia de cada paciente. • *Inicio de tratamiento con PREZCOBIX en pacientes que toman tadalafil:* evite el uso de tadalafil durante el inicio de la administración de PREZCOBIX. Suspenda la administración de tadalafil al menos 24 horas antes de comenzar a tomar PREZCOBIX. Después de al menos una semana del inicio de PREZCOBIX, reanude la administración de tadalafil en una dosis de 20 mg una vez al día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerancia de cada paciente. • *Pacientes que pasan de tomar darunavir coadministrado con ritonavir a tomar PREZCOBIX:* mantenga la dosis de tadalafil. Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil: el sildenafil, en una sola dosis que no supere los 25 mg en 48 horas, el vardenafil, en una sola dosis que no supere los 2.5 mg en 72 horas o el tadalafil, en una sola dosis que no supere los 10 mg en 72 horas, pueden utilizarse con un mayor control de las reacciones adversas asociadas a los inhibidores de PDE-5.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas*: se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Ejemplos de nombres de medicamentos	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Inhibidor de agregación plaquetaria: ticagrelor	↑ ticagrelor	No se recomienda la coadministración de PREZCOBIX y ticagrelor.
clopidogrel	↓ metabolito activo de clopidogrel	No se recomienda la coadministración de PREZCOBIX y clopidogrel debido a la posible reducción de la actividad antiplaquetaria del clopidogrel.
prasugrel	↔ metabolito activo de prasugrel	No es necesario ajustar la dosis en la coadministración de prasugrel y PREZCOBIX.
Sedantes/hipnóticos: midazolam, triazolam administrados por vía oral	↑ midazolam ↑ triazolam	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria. El triazolam y el midazolam administrados por vía oral son ampliamente metabolizados por CYP3A. La coadministración del triazolam o el midazolam por vía oral con PREZCOBIX puede causar aumentos importantes en las concentraciones de estas benzodiazepinas.
metabolizados por CYP3A: por ejemplo, buspirone, diazepam, estazolam, zolpidem	↑ sedantes/hipnóticos	Con el uso concomitante, se recomienda un ajuste de la dosis con sedantes/hipnóticos metabolizados por CYP3A y se debe considerar una dosis más baja de sedantes/hipnóticos con control de efectos o reacciones adversas mayores o más prolongados.
midazolam administrado por vía parenteral		La coadministración de midazolam por vía parenteral debería efectuarse en un entorno que garantice el seguimiento clínico estrecho y el tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Se debe considerar una reducción de la dosis para el midazolam administrado por vía parenteral, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
Antiespasmódicos urinarios fesoterodine	↑ fesoterodine	Cuando se administre en forma conjunta fesoterodine y PREZCOBIX, la dosis de fesoterodine no debe superar los 4 mg una vez al día.
solifenacin	↑ solifenacin	Cuando se administre en forma conjunta solifenacin y PREZCOBIX, la dosis de solifenacin no debe superar los 5 mg una vez al día.

*Esta tabla no es exhaustiva.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

7.4 Medicamentos sin interacciones de importancia clínica con PREZCOBIX

No se han observado ni tampoco se prevén interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con el uso concomitante de darunavir y cobicistat con rilpivirine, dolutegravir, raltegravir, abacavir, emtricitabine, emtricitabine/tenofovir alafenamide, tenofovir DF, lamivudine, stavudine, zidovudine o medicamentos modificadores de ácido (antiácidos, antagonistas de los receptores H_2, inhibidores de la bomba de protones).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a PREZCOBIX durante este período. Se recomienda a los proveedores de atención médica registrar a sus pacientes en el Registro de embarazos con antirretrovirales (APR) por teléfono al 1-800-258-4263.

Resumen de los riesgos

PREZCOBIX no se recomienda durante el embarazo debido a exposiciones considerablemente más bajas de darunavir y cobicistat durante el segundo y el tercer trimestre *[consulte Posología y forma de administración (2.5)]*. Un estudio que evaluó la farmacocinética de los antirretrovirales durante el embarazo demostró exposiciones considerablemente más bajas de darunavir y cobicistat en el segundo y tercer trimestre en comparación con el período de posparto *(consulte Datos)* y *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Los datos prospectivos del APR sobre embarazos no son suficientes para evaluar adecuadamente el riesgo de defectos congénitos o aborto espontáneo. Sin embargo, los datos disponibles del APR no muestran diferencias estadísticamente significativas en el riesgo general de defectos congénitos importantes para el darunavir y cobicistat en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos importantes del 2.7 % en la población de referencia de los EE. UU. del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (MACDP) *(consulte Datos)*. La tasa de abortos espontáneos no se informa en el APR. La tasa de base estimada de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de Estados Unidos es del 15 % al 20 %. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada.

En estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando los componentes de PREZCOBIX se administraron por separado a exposiciones de darunavir inferiores a 1 (ratones y conejos) y 3 veces (ratas), y a exposiciones de cobicistat 1.6 (ratas) y 3.8 (conejos) veces la exposición humana a la dosis diaria recomendada de estos componentes en PREZCOBIX *(consulte Datos)*. No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró cobicistat a ratas durante la lactancia con exposiciones de cobicistat de hasta 1.2 veces la exposición humana a la dosis terapéutica recomendada.

Consideraciones clínicas

No se recomienda durante el embarazo

PREZCOBIX no se recomienda durante el embarazo debido a exposiciones considerablemente más bajas de darunavir y cobicistat durante el embarazo *(consulte Datos)* y *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

No debe iniciarse el tratamiento con PREZCOBIX en mujeres embarazadas. Se recomienda un régimen alternativo para aquellas mujeres que queden embarazadas durante la terapia con PREZCOBIX.

Datos

Datos en seres humanos

Se evaluó el uso de PREZCOBIX en combinación con un régimen de antecedentes en un ensayo clínico con 7 participantes embarazadas que tomaban PREZCOBIX antes de la inscripción y que estaban dispuestas a seguir tomando PREZCOBIX durante todo el estudio. El período del estudio incluyó el segundo y tercer trimestre del embarazo, y hasta las 12 semanas posteriores al parto. Seis participantes embarazadas completaron el ensayo.

La exposición al darunavir y cobicistat como parte de un régimen antirretroviral fue considerablemente menor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el posparto *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Una de cada 6 participantes embarazadas que completaron el estudio experimentó falla virológica con el ARN del VIH-1 >1000 copias/ml desde la visita del tercer trimestre hasta el período de posparto. Cinco participantes embarazadas tuvieron una respuesta virológica constante (ARN del VIH <50 copias/ml) durante todo el período del estudio. No hay datos clínicos sobre la respuesta virológica cuando se inicia el tratamiento con PREZCOBIX durante el embarazo.

Los informes prospectivos del APR de los defectos congénitos importantes totales en embarazos expuestos a los componentes de PREZCOBIX se comparan con una tasa de defectos congénitos total en los EE. UU. Las limitaciones metodológicas del APR incluyen el uso del MACDP como grupo comparador externo. Las limitaciones del uso de un comparador externo incluyen diferencias en la metodología y las poblaciones, así como confusión debido a la enfermedad subyacente.

No hubo nuevos resultados de seguridad clínicamente relevantes en comparación con el perfil de seguridad conocido de PREZCOBIX en mujeres adultas con VIH-1.

Darunavir: según los informes prospectivos al APR de más de 980 exposiciones a regímenes que contienen darunavir durante embarazos que dieron como resultado nacimientos vivos (incluidos más de 660 expuestos en el primer trimestre y más de 320 expuestos en el segundo/tercer trimestre), la prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 3.6 % (IC del 95 %: 2.3 % al 5.3 %) con

exposición durante el primer trimestre a regímenes que contienen darunavir y 2.5 % (IC del 95 %: 1.1 % al 4.8 %) con exposición a tratamientos que contienen darunavir durante el segundo/tercer trimestre.

Cobicistat: según los informes prospectivos al APR de más de 570 exposiciones a regímenes que contienen cobicistat durante embarazos que dieron como resultado nacimientos vivos (incluidos más de 480 expuestos en el primer trimestre y más de 80 expuestos en el segundo/tercer trimestre), la prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 3.7 % (IC del 95 %: 2.2 % al 5.7 %) y 1.1% (IC del 95 %: 0.0 % al 6.2 %) con exposición durante el primer y segundo/tercer trimestre, respectivamente, a regímenes que contienen cobicistat.

Datos en animales

Darunavir: los estudios de reproducción realizados con darunavir no han mostrado embriotoxicidad ni teratogenicidad en ratones (en dosis de hasta 1000 mg/kg desde el día de gestación (GD) 6 al 15 con darunavir solo) y en ratas (en dosis de hasta 1000 mg/kg desde el GD 7 al 19 en presencia o ausencia de ritonavir), al igual que en conejos (en dosis de hasta 1000 mg/kg/día desde el GD 8 al 20 con darunavir solo). En estos estudios, las exposiciones al darunavir (en función del AUC) fueron mayores en las ratas (3 veces), mientras que en los ratones y los conejos, las exposiciones fueron más bajas (menos de 1 vez) en comparación con aquellas observadas en seres humanos a la dosis clínica recomendada de darunavir administrado conjuntamente con ritonavir.

Cobicistat: se administraron dosis de cobicistat por vía oral a ratas preñadas de hasta 125 mg/kg/día el GD 6 al 17. Se observaron aumentos en la pérdida posimplantación y disminución del peso fetal con una dosis tóxica materna de 125 mg/kg/día. No se observaron malformaciones con dosis de hasta 125 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (AUC) a 50 mg/kg/día en hembras preñadas fueron 1.6 veces mayor que la exposición en seres humanos a la dosis diaria recomendada de cobicistat.

Se administró cobicistat por vía oral a conejas preñadas en dosis de hasta 100 mg/kg/día el GD 7 al 20. No se observaron efectos maternos o embrio/fetales a la dosis más alta de 100 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (AUC) a 100 mg/kg/día fueron 3.8 veces mayor que la exposición en humanos en la dosis diaria recomendada de cobicistat.

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró cobicistat por vía oral en dosis de hasta 75 mg/kg desde el GD 6 hasta el día 20, 21 o 22 posterior al nacimiento. En dosis de 75 mg/kg/día, no se observó toxicidad materna ni de desarrollo. Las exposiciones sistémicas (AUC) con esta dosis fueron 1.2 veces la exposición en humanos a la dosis diaria recomendada de cobicistat.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de darunavir o cobicistat en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. El darunavir y cobicistat están presentes en la leche de ratas lactantes *(consulte Datos)*. Los posibles riesgos de la lactancia materna son los siguientes: (1) transmisión del VIH-1 (en lactantes sin VIH-1), (2) desarrollo de resistencia viral (en lactantes con VIH-1) y (3) reacciones adversas graves en un lactante amamantado similares a las observadas en adultos.

Datos

Datos en animales

Darunavir: los estudios en ratas (con darunavir solo o con ritonavir) han demostrado que el darunavir se excreta en la leche. En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso corporal de las crías debido a que se las expuso a sustancias farmacológicas a través de la leche. Las exposiciones máximas al plasma materno alcanzadas con el darunavir (hasta 1000 mg/kg/día con ritonavir) fueron aproximadamente el 50 % de las que se obtuvieron en seres humanos en la dosis clínica recomendada de darunavir con ritonavir.

Cobicistat: durante el estudio de toxicología del desarrollo prenatal y posnatal, a dosis de hasta 75 mg/kg/día, la media de la relación leche:plasma de cobicistat de hasta 1.9 se midió dos horas después de la administración a ratas en el día 10 de la lactancia.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Anticoncepción

Se deben considerar formas de anticoncepción adicionales o alternativas (no hormonales) cuando se administren anticonceptivos con estrógenos y PREZCOBIX. Para la coadministración con drospirenona, se recomienda hacer un control clínico debido al potencial de desarrollo de hiperpotasemia. No hay datos disponibles para hacer recomendaciones sobre la coadministración con otros anticonceptivos hormonales *[consulte Interacciones farmacológicas (7.3)]*.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de PREZCOBIX para el tratamiento del VIH-1 en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 25 kg se estableció mediante un ensayo con los componentes de PREZCOBIX. El uso de PREZCOBIX en este grupo está respaldado por evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados en adultos con datos farmacocinéticos, de seguridad y virológicos adicionales de un estudio de los componentes de PREZCOBIX (ensayo GS-US-216-0128) en pacientes pediátricos con VIH-1 de 6 a 18 años *[consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.2)]*.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

No se estableció la seguridad y eficacia de PREZCOBIX en pacientes pediátricos que pesan menos de 25 kg. El darunavir, un componente de PREZCOBIX, no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 3 años en vista de la toxicidad y la mortalidad observadas en ratas jóvenes que recibieron dosis de darunavir.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Darunavir: en un estudio de toxicidad juvenil en el que las ratas recibieron directamente darunavir (hasta 1000 mg/kg), se produjeron muertes desde el día 5 después del parto en niveles de exposición plasmáticos que oscilan entre 0.1 y 1.0 de los niveles de exposición en seres humanos. En un estudio de toxicología de 4 semanas en ratas, al iniciar la dosis en el día postnatal 23 (el equivalente humano de 2 a 3 años de edad), no se observaron muertes con una exposición plasmática (en combinación con ritonavir) de 2 veces los niveles de exposición plasmática en seres humanos.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de PREZCOBIX no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si estos pacientes responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, se debe tener precaución en la administración y el monitoreo de PREZCOBIX en pacientes adultos mayores, en los que se presenta con mayor frecuencia una disminución en la función hepática, enfermedad concomitante u otro tratamiento con medicamentos *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8.6 Insuficiencia hepática

No se realizaron ensayos clínicos con darunavir coadministrado con cobicistat en pacientes con insuficiencia hepática y no se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición del darunavir cuando se coadministra con cobicistat. En función de las recomendaciones de darunavir coadministrado con ritonavir, no es necesario hacer un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos de farmacocinética ni de seguridad disponibles sobre el uso de darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave. En consecuencia, no se recomienda usar PREZCOBIX en pacientes con insuficiencia hepática grave *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8.7 Insuficiencia renal

No se realizó ningún ensayo de insuficiencia renal para el darunavir coadministrado con el cobicistat *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Se ha demostrado que el cobicistat reduce la depuración de creatinina estimada sin afectar la función glomerular renal real. No hay recomendaciones de dosis disponibles para medicamentos que requieren ajustes de dosis para la insuficiencia renal cuando se usan en combinación con PREZCOBIX *[consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.2)]*.

10 SOBREDOSIS

La experiencia en seres humanos de sobredosis aguda de PREZCOBIX es limitada. No hay un antídoto específico disponible para la sobredosis de PREZCOBIX. El tratamiento por sobredosis de PREZCOBIX consiste en medidas de asistencia generales que incluyen el control de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. Dado que el darunavir y el cobicistat están muy unidos a las proteínas, es poco probable que la diálisis sea beneficiosa para la eliminación significativa del principio activo.

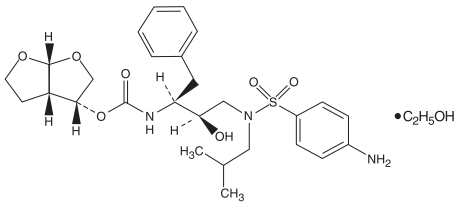
11 DESCRIPCIÓN

PREZCOBIX® es una tableta de combinación de dosis fija que contiene darunavir y cobicistat. El darunavir es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1). El cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo de las enzimas del citocromo P450 (CYP) de la familia CYP3A.

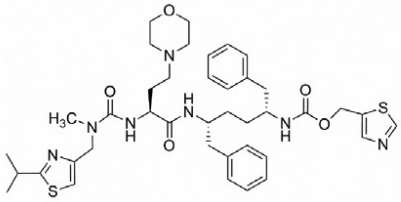
PREZCOBIX® 800 mg de darunavir/150 mg de cobicistat en tabletas se administra por vía oral. Cada tableta contiene etanolato de darunavir equivalente a 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. Las tabletas incluyen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina silicificada. Las tabletas están recubiertas con un material que contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

PREZCOBIX® 675 mg de darunavir/150 mg de cobicistat en tabletas se administra por vía oral. Cada tableta contiene etanolato de darunavir equivalente a 675 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. Las tabletas incluyen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Las tabletas están recubiertas con un material que contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

Darunavir: el darunavir, en la forma de etanolato de darunavir, tiene el siguiente nombre químico: [(1*S*,2*R*)-3-[[(4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-ácido carbámico (3*R*,3aS,6a*R*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3- il éster monoetanolato. Su fórmula molecular es $C_{27}H_{37}N_3O_7S \bullet C_2H_5OH$ y su peso molecular es 593.73. El etanolato de darunavir tiene la siguiente fórmula estructural:



Cobicistat: el cobicistat se adsorbe en dióxido de silicio. El nombre químico del cobicistat es 1.3-tiazol-5-ilmetil[(2*R*,5*R*)-5-{[(2*S*)2-[(metil{[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}carbamoil)amino]-4-(morfolin-4yl)butanoil]amino}-1,6-difenilhexan-2-il]carbamato. Tiene una fórmula molecular de $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ y un peso molecular de 776.0. Tiene la siguiente fórmula estructural:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

PREZCOBIX es una combinación de dosis fija de un medicamento antiviral para el VIH-1, darunavir y un inhibidor de CYP3A, cobicistat *[consulte Microbiología (12.4)]*.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Se han realizado ensayos exhaustivos de QT por separado para darunavir administrado conjuntamente con ritonavir y para cobicistat. No se ha evaluado el efecto del darunavir cuando se administra conjuntamente con cobicistat en el intervalo QT.

Darunavir: en un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc en 40 participantes sanos, dosis de darunavir (administrado junto con 100 mg de ritonavir) de aproximadamente 2 veces la dosis de darunavir recomendada no afectaron el intervalo QT/QTc.

Cobicistat: en un ensayo exhaustivo de QT cruzado de cuatro períodos, aleatorizado, con control activo (moxifloxacino 400 mg) y con placebo, se evaluó el efecto de una dosis única de cobicistat de 250 mg y 400 mg (aproximadamente 1.7 y 2.7 veces la dosis recomendada) en el intervalo de QTc en 48 participantes sanos. En este ensayo, no se detectó un efecto de prolongación de QTc significativo del cobicistat. Se espera que la dosis de 400 mg de cobicistat proporcione información sobre una situación clínica de gran exposición. Se observó la prolongación del intervalo PR en participantes que recibían cobicistat en el mismo ensayo. La diferencia media máxima (límite de confianza superior del 95 %) en PR del placebo después de la corrección del nivel basal fue de 9.5 (12.1) mseg para 250 mg y 20.2 (22.8) mseg para 400 mg de cobicistat.

Efectos sobre la creatinina sérica

Cobicistat: el efecto del cobicistat sobre la creatinina sérica se investigó en un ensayo en participantes con función renal normal (eGFR ≥80 ml/min, N = 12) e insuficiencia renal leve a moderada (eGFR 50-79 ml/min, N = 18). Se observó una disminución de importancia estadística en la tasa de filtrado glomerular estimada, calculada por el método Cockcroft-Gault ($eGFR_{CG}$) de los valores iniciales después de 7 días de tratamiento con cobicistat 150 mg en participantes con función renal normal (–9.9 ± 13.1 ml/min) e insuficiencia renal leve a moderada (–11.9 ± 7.0 ml/min). No se observaron cambios de importancia estadística en $eGFR_{CG}$ en comparación con los valores iniciales para participantes con función renal normal o con insuficiencia renal leve a moderada 7 días después de la suspensión del cobicistat. La tasa de filtrado glomerular real, según se determina por la depuración del fármaco de prueba iohexol, no se alteró desde los valores iniciales después del tratamiento con cobicistat en participantes con función renal normal o con insuficiencia renal leve a moderada, lo que indica que el cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina y se refleja como una reducción en $eGFR_{CG}$, sin afectar la tasa de filtrado glomerular real.

12.3 Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética del darunavir administrado conjuntamente con el cobicistat (150 mg) en adultos sanos y en adultos con VIH-1.

El darunavir es principalmente metabolizado por CYP3A. El cobicistat inhibe CYP3A, por lo que aumenta las concentraciones plasmáticas del darunavir.

En condiciones de alimentación (535 kcal totales, 171 kcal de grasa, 268 kcal de carbohidratos, 96 kcal de proteínas) y de ayuno en participantes sanos, los intervalos de confianza de 90 % al comparar la exposición del darunavir entre PREZCOBIX (800 mg/150 mg) y darunavir 800 mg administrado conjuntamente con cobicistat 150 mg como entidades individuales estuvieron entre el 80 % y el 125 %. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre PREZCOBIX (675 mg/150 mg) y darunavir 675 mg administrados conjuntamente con cobicistat 150 mg en monoterapia en condiciones de alimentación.

En un ensayo de biodisponibilidad relativa, se evaluó la exposición al darunavir al comparar darunavir administrado conjuntamente con cobicistat (como entidades individuales) con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir *[consulte la información completa de prescripción del cobicistat]*. La Tabla 3 muestra los datos estimativos farmacocinéticos del darunavir después de la administración por vía oral de darunavir 800 mg conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día (basado en el muestreo disperso de 335 participantes en el ensayo TMC114-C211 y 280 participantes en el ensayo TMC114-C229) y darunavir 800 mg administrado conjuntamente con cobicistat 150 mg una vez al día administrados como entidades individuales (basado en el muestreo disperso de 298 participantes en el ensayo GS-US-216-0130) a participantes con VIH-1.

Tabla 3: Cálculos farmacocinéticos de darunavir 800 mg administrado conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día (ensayo TMC114-C211, análisis de 48 semanas y ensayo TMC114-C229, análisis de 48 semanas) y darunavir 800 mg administrado conjuntamente con cobicistat 150 mg una vez al día (ensayo GS-US-216-0130, análisis de 24 semanas)

Parámetro	Ensayo TMC114-C211 (sin tratamiento previo) Darunavir 800 mg administrado conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día N = 335	Ensayo TMC114-C229 (con tratamiento previo) Darunavir 800 mg administrado conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día N = 280	Ensayo GS-US-216-0130 (con tratamiento previo y sin tratamiento previo) Darunavir 800 mg administrado conjuntamente con cobicistat 150 mg una vez al día N = 298
AUC_{0-24h} (ng·h/ml)			
Mediana ± DE	93026 ± 27050	93334 ± 28626	100152 ± 32042
Mediana (rango)	87854 (45000-219240)	87788 (45456-236920)	96900 (34500-224000)
C_{0h} (ng/ml)			
Mediana ± DE	2282 ± 1168	2160 ± 1201	2043 ± 1257
Mediana (rango)	2041 (368-7242)	1896 (184-7881)	1875 (70-6890)

AUC_{0-24h} = área bajo la curva de concentración-tiempo durante un intervalo de administración de 24 horas en equilibrio; C_{0h} = concentración plasmática al final de un intervalo de administración de 24 horas en equilibrio; N = número de participantes; DE = desviación estándar

Absorción y biodisponibilidad

En participantes sanos, después de alimentarse, cuando se administraron dosis únicas de la tableta de combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, se alcanzó la concentración plasmática máxima en el plazo de 4 a 4.5 horas para el darunavir y 4 a 5 horas para el cobicistat.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

En comparación con los pacientes en condiciones de ayuno, la administración de PREZCOBIX a participantes adultos sanos con una comida con alto contenido de grasas (965 kcal totales: 129 kcal de proteínas, 236 kcal de carbohidratos y 600 kcal de grasas) dio como resultado un aumento del 70 % en el $AUC_{(0-inf)}$ y un aumento del 127 % en la $C_{máx.}$ para el darunavir. Las exposiciones al cobicistat no se vieron afectadas por los alimentos. PREZCOBIX debe tomarse con alimentos.

Distribución

Darunavir: el darunavir está unido en aproximadamente un 95 % a las proteínas plasmáticas. El darunavir se une principalmente a la glucoproteína alfa 1-ácido (AAG) plasmática.

Cobicistat: el cobicistat está unido entre 97 % y 98 % a las proteínas plasmáticas humanas y la relación media sangre-plasma fue de aproximadamente 0.5.

Metabolismo

Darunavir: los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLM) indican que el darunavir experimenta principalmente un metabolismo oxidativo. El darunavir es metabolizado principalmente por enzimas CYP, principalmente por CYP3A. Un ensayo de equilibrio de masa en participantes sanos demostró que después de la administración de una sola dosis de 400 mg de ^{14}C-darunavir administrado conjuntamente con 100 mg de ritonavir, la mayor parte de la radioactividad en el plasma se debió al darunavir. Se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir en seres humanos; todos demostraron una actividad al menos un 90 % menor que la actividad del darunavir contra el VIH-1 en estado natural.

Cobicistat: el cobicistat es metabolizado por CYP3A, y en menor medida, por las enzimas CYP2D6 y no sufre glucuronidación.

Eliminación

Darunavir: un ensayo del equilibrio de masa en participantes sanos demostró que después de la administración de una sola dosis de 400 mg de ^{14}C-darunavir conjuntamente con 100 mg de ritonavir, aproximadamente entre 79.5 % y 13.9 % de la dosis administrada de ^{14}C-darunavir se recuperó 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.

Cuando se administraron dosis únicas de la tableta de combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, la semivida de eliminación terminal del darunavir fue de aproximadamente 7 horas en condiciones de alimentación.

Cobicistat: cuando se administraron dosis únicas de la tableta de combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, la semivida de eliminación terminal del cobicistat fue de aproximadamente 4 horas en condiciones de alimentación. Con la administración de una sola dosis de ^{14}C-cobicistat después de dosis múltiples durante seis días, el porcentaje medio de la dosis administrada excretada en heces y orina fue de 86.2 % y 8.2 %, respectivamente.

Poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

Darunavir: el darunavir se metaboliza principalmente en el hígado. Los parámetros farmacocinéticos estables del darunavir fueron similares después de la coadministración de múltiples dosis de darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg dos veces al día a participantes con función hepática normal (N = 16), insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A, N = 8) e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, N = 8). No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética del darunavir *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Cobicistat: el cobicistat se metaboliza principalmente en el hígado. Se realizó un ensayo que evaluó la farmacocinética del cobicistat en participantes con insuficiencia hepática moderada. No se observaron diferencias de relevancia clínica en la farmacocinética del cobicistat entre participantes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y participantes sanos. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética del cobicistat *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Coinfección por virus de la hepatitis B o hepatitis C

Darunavir: en los participantes con VIH-1 que toman darunavir administrado conjuntamente con ritonavir, el análisis de 48 semanas de los datos de estudios clínicos en participantes con VIH-1 indicó que el estado de coinfección por virus de la hepatitis B o hepatitis C no tuvo un efecto aparente en la exposición del darunavir.

No se ha evaluado el efecto de la infección por virus de la hepatitis B o C en la farmacocinética de PREZCOBIX.

Insuficiencia renal

Darunavir: el análisis de farmacocinética poblacional mostró que la farmacocinética del darunavir no se vio significativamente afectada en participantes con VIH-1 que tengan insuficiencia renal moderada que tomaban darunavir administrado conjuntamente con ritonavir (depuración de creatinina entre 30 y 60 ml/min, N = 20). No hay datos farmacocinéticos disponibles en participantes con VIH-1 que tengan insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal que tomen darunavir administrado conjuntamente con ritonavir o cobicistat *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]*.

Cobicistat: se realizó un ensayo de la farmacocinética del cobicistat en participantes sin VIH con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina estimada inferior a 30 ml/min). No se observaron diferencias de relevancia clínica en la farmacocinética del cobicistat entre participantes con insuficiencia renal grave y participantes sanos *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]*.

Sexo

Darunavir: en los participantes con VIH-1 que tomaban darunavir administrado conjuntamente con ritonavir, el análisis farmacocinético poblacional mostró una exposición media más alta de darunavir en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

Cobicistat: no se han observado diferencias farmacocinéticas de relevancia clínica entre hombres y mujeres para el cobicistat.

Raza

Darunavir: el análisis farmacocinético poblacional del darunavir en participantes con VIH-1 que tomaban darunavir administrado conjuntamente con ritonavir indicó que la raza no tuvo un efecto aparente sobre la exposición al darunavir.

Cobicistat: el análisis farmacocinético poblacional del cobicistat en participantes con VIH-1 indicó que la raza no tuvo un efecto de relevancia clínica en la exposición al cobicistat.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

Pacientes geriátricos

Darunavir: en participantes con VIH-1 que tomaban darunavir administrado conjuntamente con ritonavir, el análisis farmacocinético poblacional demostró que no hay diferencias considerables en la farmacocinética del darunavir para las edades de 18 a 75 años en comparación con edades iguales o superiores a 65 años (N = 12) *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)]*.

Cobicistat: no hay suficientes datos disponibles para determinar si existen posibles diferencias en la farmacocinética del cobicistat en participantes geriátricos (mayores de 65 años) en comparación con participantes más jóvenes.

Pacientes pediátricos con peso mínimo de 25 kg

Los datos farmacocinéticos disponibles para los diferentes componentes de PREZCOBIX indican que no hubo diferencias de relevancia clínica en la exposición al darunavir entre pacientes adultos y pediátricos con un peso mínimo de 25 kg (consulte la Tabla 4). Las exposiciones al cobicistat fueron similares en adultos y adolescentes, pero fueron mayores en niños de 6 a 12 años de edad que pesaban al menos 25 kg. La diferencia observada en los niños para el cobicistat no se considera clínicamente relevante.

Tabla 4: Comparación de los cálculos farmacocinéticos del $AUC_{0\text{-}24h}$ y C_{0h} del darunavir en estudios con pacientes pediátricos y adultos

Parámetro	GS-US-216-0128 en participantes de ≥6 a <12 años de edad y con un peso ≥25 a <40 kg DRV 675 mg/COBI 150 mg N = 8	GS-US-216-0128 en participantes de ≥12 a <18 años de edad y con un peso de ≥40 kg DRV 800 mg/COBI 150 mg N = 8	TMC114FD2HTX3001 en participantes adultos DRV 800 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/ TAF 10 mg N = 356
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/ml)[a]	92,052 ± 17,254	69,474 ± 10,359	87,909 ± 20,232
C_{0h} (ng/ml)[a]	1,345 ± 569	938 ± 445	1,899 ± 759

$AUC_{0\text{-}24h}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo durante un intervalo de administración de 24 horas en equilibrio; C_{0h} = concentración plasmática al final de un intervalo de administración de 24 horas en equilibrio; COBI = cobicistat; DRV = darunavir; FTC = emtricitabina; N = número de participantes; TAF = tenofovir alafenamida

[a] Media ± desviación estándar

Embarazo y posparto

La exposición al darunavir total y libre potenciado con el cobicistat después de tomar PREZCOBIX como parte de un régimen antirretroviral fue considerablemente menor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con las 6-12 semanas después del parto (consulte la Tabla 5 y la Figura 1).

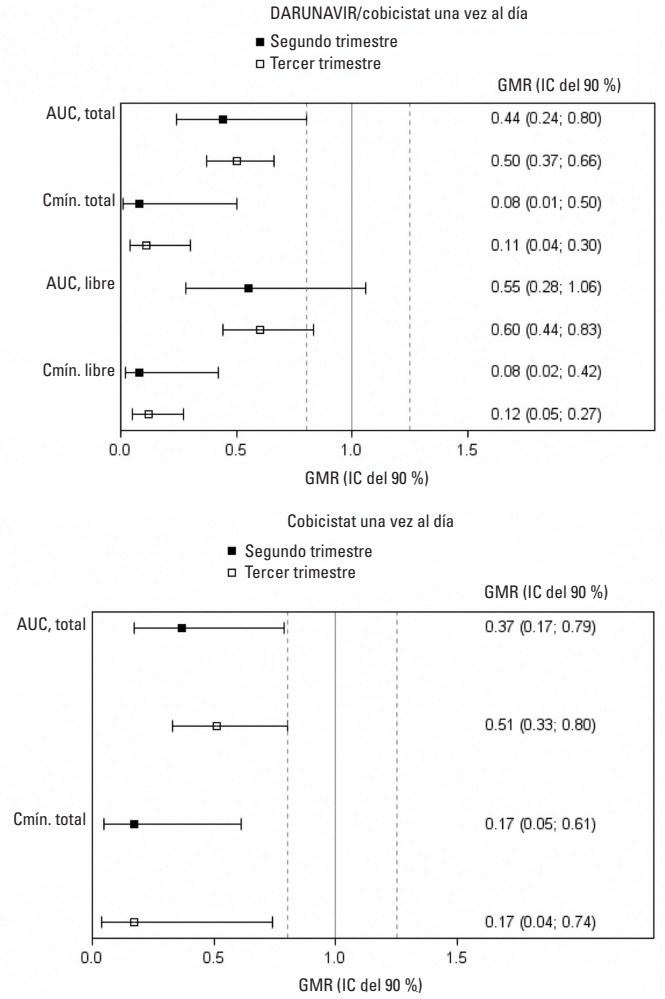
Tabla 5: Resultados de farmacocinética del darunavir total después de la administración de PREZCOBIX una vez al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el segundo trimestre del embarazo, el tercer trimestre del embarazo y el posparto

Parámetro	Segundo trimestre del embarazo N = 7	Tercer trimestre del embarazo N = 6	Posparto (6-12 semanas) N = 6
$C_{máx.}$ (ng/ml)[a]	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/ml)[a]	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
$C_{mín.}$ (ng/ml)[a]	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

$C_{máx.}$ = concentración plasmática máxima en equilibrio; $AUC_{0\text{-}24h}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo durante un intervalo de administración de 24 horas en equilibrio; $C_{mín.}$ = concentración plasmática mínima en equilibrio

[a] Media ± desviación estándar

Figura 1: Resultados de farmacocinética (con comparación intraindividual) del darunavir total y libre y el cobicistat total después de la administración de PREZCOBIX en dosis de 800/150 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el segundo trimestre del embarazo, el tercer trimestre del embarazo en comparación con el posparto



Leyenda: IC del 90 %: Intervalo de confianza del 90 %; GMR: relación media geométrica (es decir, segundo o tercer trimestre/posparto). Línea vertical continua: relación de 1.0; líneas verticales punteadas: líneas de referencia de 0.8 y 1.25.

Interacciones farmacológicas

El darunavir es metabolizado por CYP3A. El cobicistat es metabolizado por CYP3A, y en menor medida, por CYP2D6. El darunavir coadministrado con cobicistat es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. El cobicistat inhibe los siguientes transportadores: P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. En función de los datos *in vitro*, no se espera que el cobicistat induzca el CYP1A2 o CYP2B6 y en función de los datos *in vivo*, no se espera que el cobicistat induzca el MDR1 o, en general, el CYP3A en una medida clínicamente significativa. Se desconoce el efecto de inducción del cobicistat sobre el CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1, pero se espera que sea bajo en función de los datos de inducción *in vitro* de CYP3A *[consulte Interacciones farmacológicas (7)]*.

Se llevó a cabo un estudio de interacción farmacológica entre el darunavir/cobicistat y el etexilato de dabigatrán en participantes sanos. Los efectos del darunavir coadministrado con el dabigatran etexilate se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos para medicamentos coadministrados en presencia de darunavir/cobicistat

Medicamento coadministrado	Dosis y frecuencia: Medicamento coadministrado	Dosis y frecuencia: darunavir/cobicistat	N	FARMACOCINÉTICA	Relación media de LS (IC del 90 %) del medicamento coadministrado parámetros farmacocinéticos con darunavir o sin darunavir sin efecto = 1.00: $C_{máx.}$	AUC	$C_{mín.}$
Dabigatran etexilate	150 mg	800/150 mg dosis única	14	↑	2.64 (2.29-3.05)	2.64 (2.32-3.00)	-
		800/150 mg q.d.[a]	14	↑	1.99 (1.72-2.30)	1.88 (1.65-2.13)	-

N = número de participantes con datos
q.d. = una vez al día
[a] 800/150 mg q.d. durante 14 días antes de coadministrarlo con etexilato de dabigatrán.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Darunavir: el darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol codificadas del VIH-1 en células infectadas, lo que previene la formación de partículas de virus maduro.

Cobicistat: el cobicistat es un inhibidor selectivo basado en el mecanismo de los citocromos P450 de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por el cobicistat mejora la exposición sistémica de los sustratos de CYP3A.

Actividad antiviral

Darunavir: el darunavir presenta actividad contra las cepas de laboratorio y los aislados clínicos de VIH-1 y las cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de linfocitos T infectados de manera aguda, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores medianos de EC_{50} que oscilan entre 1.2 y 8.5 nM (de 0.7 a 5.0 ng/ml). El darunavir demuestra actividad antiviral en un cultivo celular en comparación con un amplio panel del grupo M de VIH-1 (A, B, C, D, E, F, G) y cepas primarias del grupo O con valores de EC_{50} que oscilan entre menos de 0.1 a 4.3 nM. El valor de EC_{50} del darunavir aumenta por un factor mediano de 5.4 en presencia de suero humano. El darunavir no demostró antagonismo cuando se estudió en combinación con los inhibidores de la proteasa (IP) del VIH amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir, los N(t)RTI abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine o zidovudine, los NNRTI delavirdine, efavirenz, etravirine, rilpivirine o nevirapine y la enfuvirtide inhibidora de fusión.

Cobicistat: el cobicistat no inhibe la proteasa del VIH-1 recombinante en un ensayo bioquímico y no tiene actividad antiviral detectable en un cultivo celular en comparación con el VIH-1. La actividad antiviral en un cultivo celular de medicamentos antirretrovirales aprobados para el VIH-1 no se antagonizó con el cobicistat.

Resistencia

Cultivo celular

Darunavir: se han seleccionado aislados del VIH-1 con menor susceptibilidad al darunavir en el cultivo celular y se obtuvieron de participantes tratados con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir. El virus resistente al darunavir derivado del cultivo celular del VIH-1 en estado natural tuvo una susceptibilidad de 21 a 88 veces menor al darunavir y desarrolló de 2 a 4 de las siguientes sustituciones de aminoácidos: S37D, R41E/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I o I85V en la proteasa. La selección en cultivo celular del VIH-1 resistente al darunavir de nueve cepas de VIH-1 que albergan múltiples sustituciones asociadas a la resistencia al IP causó el surgimiento general de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, codificando las sustituciones de aminoácidos L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S y Q92R, de las cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V e I84V fueron las más prevalentes. Estos virus resistentes al darunavir tuvieron al menos ocho sustituciones de proteasa y tuvieron disminuciones de 50 a 641 veces en la susceptibilidad del darunavir con valores de EC_{50} finales que oscilan entre 125 nM y 3461 nM.

Estudios clínicos

El perfil de resistencia de PREZCOBIX es provocado por el darunavir. El cobicistat no selecciona ninguna sustitución de resistencia al VIH, debido a su falta de actividad antiviral. Para ver el perfil de resistencia clínica del darunavir, consulte la información completa de prescripción de darunavir.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los IP. El darunavir tiene una susceptibilidad 10 veces menor en el cultivo celular en comparación con el 90 % de 3309 aislados clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir, lo que demuestra que los virus resistentes a estos IP siguen siendo susceptibles al darunavir. Se observó una susceptibilidad 10 veces menor para los otros IP entre el 26 % al 96 % de estos aislados clínicos resistentes a los IP [nelfinavir (26 %), ritonavir (34 %), lopinavir (46 %), indinavir (57 %), atazanavir (59 %), saquinavir (64 %), amprenavir (70 %) y tipranavir (96 %)].

Es poco probable la resistencia cruzada entre el darunavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos, los inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores de fusión, los antagonistas correceptores de CCR5 o los inhibidores de transferencia de cepas de integrasa, ya que sus objetivos virales son diferentes.

Análisis de genotipo/fenotipo inicial y de resultado virológico

Las sustituciones de resistencia a los IP definidas por la Sociedad Internacional del SIDA (IAS) en el período basal confieren una respuesta virológica reducida al darunavir. Consulte la sección "Análisis de genotipo/fenotipo inicial y de resultado virológico" en la información completa de prescripción del darunavir.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

Darunavir: se evaluó el potencial carcinogénico del darunavir mediante administración por sonda oral a ratones y ratas hasta 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 150, 450 y 1000 mg/kg a ratones y dosis de 50, 150 y 500 mg/kg a ratas. Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de los adenomas hepatocelulares y los carcinomas en machos y hembras de ambas especies y se observó un aumento en los adenomas celulares foliculares tiroideos en las ratas macho. Los hallazgos hepatocelulares observados en los roedores se consideran de relevancia limitada para los seres humanos. La administración repetida de darunavir a las ratas causó una inducción de enzimas microsomales hepáticas y un aumento de la eliminación de la hormona de la tiroides, lo que predispuso a las ratas, pero no a los seres humanos, a neoplasmas tiroideos. En las dosis más altas analizadas, las exposiciones sistémicas a darunavir (basadas en AUC) fueron de entre 0.4 y 0.7 veces (ratones) y 0.7 y 1 vez (ratas) de las exposiciones observadas en seres humanos en las dosis terapéuticas recomendadas (darunavir 600 mg administrado conjuntamente con ritonavir, 100 mg dos veces al día o darunavir 800 mg administrado conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día).

El darunavir no fue mutagénico ni genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo* que incluyen mutación bacteriana reversa (Ames), aberración cromosómica en linfocitos humanos y la prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones.

Cobicistat: en un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de los tumores en dosis de hasta 50 y 100 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Las exposiciones a cobicistat en estas dosis fueron aproximadamente 7 (machos) y 16 (hembras) veces, respectivamente, la exposición sistémica humana en la dosis terapéutica diaria. En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo del cobicistat en ratas, se observó una mayor incidencia de los adenomas celulares foliculares o los carcinomas en la glándula tiroides en dosis de 25 y 50 mg/kg/día en los machos y 30 mg/kg/día en las hembras. Los resultados de las células foliculares se consideran específicos de las ratas, secundarios a la inducción de la enzima microsomal hepática y el desequilibrio de la hormona tiroides, y no son relevantes para los seres humanos. En la dosis máxima analizada en el estudio de carcinogenicidad en ratas, las exposiciones sistémicas fueron aproximadamente 2 veces la exposición sistémica humana en la dosis terapéutica diaria.

El cobicistat no fue genotóxico en la prueba de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) ni en los ensayos de linfoma de ratón o micronúcleo en ratas.

Disminución de la fertilidad

Darunavir: no se observaron efectos sobre la fertilidad o las primeras etapas del desarrollo embrionario con darunavir en ratas.

Cobicistat: el cobicistat no afectó la fertilidad en las ratas macho o hembra en exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 4 veces más altas que las exposiciones de los seres humanos a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

La fertilidad fue normal en las crías de ratas expuestas diariamente desde antes del nacimiento (*in utero*) hasta la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 1.2 veces más altas que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Resultados de ensayos clínicos en pacientes adultos con VIH-1

La eficacia de PREZCOBIX en adultos con VIH-1 se basa en la eficacia demostrada en los ensayos clínicos del darunavir administrado conjuntamente con ritonavir *[consulte la información completa de prescripción de darunavir].*

14.2 Resultados de ensayos clínicos en pacientes pediátricos con VIH-1

El ensayo GS-US-216-0128 fue un ensayo de fase 2/3, multicéntrico, abierto, para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat en adolescentes de 12 años o más (cohorte 1) y en niños de entre 6 y 12 años (cohorte 2) con VIH-1 y quienes estaban virológicamente suprimidos y tenían depuración de creatinina estimada en el valor inicial de ≥90 ml/min/1.73 m². Los participantes recibían un régimen antirretroviral estable que incluía al menos 2 NRTI (durante al menos 3 meses).

Cohorte 1: la mediana de edad de los participantes fue de 14 años (rango de 12 a 16 años), la mediana de peso fue de 60 kg (rango de 45 kg a 78 kg) y el 43 % eran hombres. Al inicio del estudio, todos los participantes tenían ARN del VIH-1 en plasma <50 copias/ml. En la semana 48, el 86 % (6/7) de los participantes permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml), y faltaban datos de 1 paciente. A partir de una mediana de recuento inicial de células CD4+ y CD4+% de 1117 células/mm^3 (rango de 658 a 2,416 células/mm^3) y 45 % (rango de 28 % a 56 %), respectivamente, la mediana del cambio desde el valor inicial en el recuento de células CD4+ y CD4+% en la semana 48 fue de –342 células/mm^3 (rango de –1,389 a 219 células/mm^3) y –6 % (rango de –12 % a 5 %), respectivamente. En la semana 48, los 6 participantes con datos disponibles tenían recuentos de células CD4+ superiores a 800 células/mm^3.

Cohorte 2: la mediana de edad de los participantes fue de 10 años (intervalo, 7-11 años), la mediana de peso fue de 31.7 kg (intervalo, 29.1-45.4 kg) y el 75 % eran mujeres. Al inicio del estudio, todos los participantes tenían ARN del VIH-1 en plasma <50 copias/ml. En la semana 48, todos los participantes mantuvieron la supresión (ARN del VIH-1 <50 copias/ml). A partir de una mediana de recuento inicial de células CD4+ y CD4+% de 998 células/mm^3 (rango de 439 a 1,113 células/mm^3) y 40 % (rango de 29.1 % a 48.5 %), respectivamente, la mediana del cambio desde el valor inicial en el recuento de células CD4+ y CD4+% en la semana 48 fue de –20 células/mm^3 (rango de –318 a 245) y 0.75 % (–11.40 a 3.20), respectivamente.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Las tabletas de PREZCOBIX® (darunavir y cobicistat), 800/150 mg, se suministran como tabletas recubiertas de color rosa y de forma ovalada, grabadas con la inscripción "800" de un lado y "TG" del otro. Frasco de 30 tabletas (NDC 59676-575-30).

Las tabletas de PREZCOBIX® (darunavir y cobicistat), 675/150 mg, se suministran como tabletas recubiertas, ranuradas, de color verde a verde oscuro y de forma ovalada, grabadas con la inscripción "675" de un lado y "TG" del otro. Frasco de 30 tabletas (NDC 59676-578-30).

Almacenamiento: Conservar a una temperatura de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); con variaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) *[consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].*

Mantenga PREZCOBIX y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Instrucciones de uso

Aconseje a los pacientes que tomen PREZCOBIX con los alimentos todos los días en un horario de toma regular, ya que las dosis omitidas pueden ocasionar el desarrollo de resistencia. Informe a los pacientes que no deben modificar la dosis de PREZCOBIX ni suspender la terapia con PREZCOBIX sin consultar al médico. *[Consulte Posología y forma de administración (2.2)].*

Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes que puede producirse hepatitis inducida por el medicamento con PREZCOBIX (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) y lesión hepática, incluidas algunas muertes Aconseje a los pacientes que se comuniquen con el proveedor de atención médica de inmediato en caso de tener signos y síntomas de haber desarrollado problemas hepáticos *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)].*

Reacciones de la piel graves

Informe a los pacientes que con PREZCOBIX pueden ocurrir reacciones de la piel de leves a graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos y necrólisis epidérmica tóxica. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con el proveedor de atención médica de inmediato si tienen signos o síntomas de reacciones de la piel graves, como erupción cutánea grave o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o de las articulaciones, ampollas, lesiones orales o conjuntivitis *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)].*

Insuficiencia renal

Informe a los pacientes que se han notificado algunos casos de insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, cuando el cobicistat se utilizó en combinación con un régimen que contenía tenofovir DF *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)].*

Embarazo

Informe a las pacientes que no se recomienda el uso PREZCOBIX durante el embarazo y que deben avisar al proveedor de atención médica si quedan embarazadas mientras toman PREZCOBIX *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*. Informe a las pacientes que existe un registro de embarazos con antirretrovirales para controlar los resultados fetales de mujeres embarazadas expuestas a PREZCOBIX *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Lactancia

Informe a las pacientes que los siguientes son posibles riesgos de la lactancia materna: (1) transmisión del VIH-1 (en lactantes sin VIH-1), (2) desarrollo de resistencia viral (en lactantes con VIH-1) y (3) reacciones adversas graves en un lactante similares a las observadas en adultos *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Interacciones farmacológicas

PREZCOBIX puede interactuar con muchos medicamentos; por lo tanto, informe a los pacientes sobre las posibles interacciones farmacológicas graves con PREZCOBIX y que algunos medicamentos están contraindicados con PREZCOBIX y que es posible que se deba ajustar la dosis de otros medicamentos. Aconseje a los pacientes que informen al proveedor de atención médica el uso de cualquier otro medicamento recetado o de venta libre o producto natural, incluida la hierba de San Juan.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Aconseje a los pacientes que informen al proveedor de atención médica de inmediato si tienen síntomas de infección, ya que en algunos pacientes con infección por VIH avanzada (SIDA) pueden presentarse signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*.

Redistribución de la grasa

Informe a los pacientes que puede ocurrir una redistribución o acumulación de la grasa corporal en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluso con PREZCOBIX, y que la causa y los efectos para la salud a largo plazo de estas afecciones todavía se desconocen *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)]*.

Fabricado para:
Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2015, 2025

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
PREZCOBIX® (prez-koe-bix)
(darunavir y cobicistat)
tabletas

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre PREZCOBIX?

PREZCOBIX puede causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

- **Problemas hepáticos.** Las personas que toman PREZCOBIX pueden tener problemas hepáticos que pueden ser potencialmente mortales y causar la muerte. El proveedor de atención médica deberá hacerle análisis de sangre antes y durante el tratamiento con PREZCOBIX. Si tiene una infección por hepatitis B o C crónica, u otros problemas hepáticos, el proveedor de atención médica puede realizarle análisis de sangre con mayor frecuencia porque tiene más riesgo de sufrir problemas hepáticos. Informe al proveedor de atención médica de inmediato si tiene signos o síntomas nuevos o que empeoran de un problema hepático, incluidos los siguientes:
  - cansancio;
  - orina oscura (de color té);
  - color amarillento en la piel o los ojos;
  - materia fecal (movimientos intestinales) de color pálido;
  - náuseas;
  - vómitos;
  - dolor o sensibilidad en el lateral derecho debajo de las costillas;
  - pérdida del apetito.
- **Reacciones de la piel graves o sarpullido.** El sarpullido es frecuente durante el tratamiento con PREZCOBIX, pero puede llegar a ser intenso y requerir tratamiento en un hospital. Llame al proveedor de atención médica de inmediato si tiene sarpullido. **Deje de tomar PREZCOBIX** y llame al proveedor de atención médica de inmediato si tiene sarpullido o sarpullido con cualquiera de los siguientes síntomas:
  - fiebre;
  - cansancio;
  - dolor muscular o de articulaciones;
  - ampollas o lesiones cutáneas;
  - llagas o úlceras bucales;
  - ojos rojos o inflamados, como conjuntivitis.
- **Problemas renales.** Cuando se toma PREZCOBIX con algunos otros medicamentos puede causar problemas renales nuevos o empeorar los existentes, incluida insuficiencia renal. El proveedor de atención médica deberá controlar sus riñones antes y durante el tratamiento con PREZCOBIX.

Consulte **"¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PREZCOBIX?"** para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es PREZCOBIX?

PREZCOBIX es un medicamento con receta que se usa con otros medicamentos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) para tratar el VIH-1 en adultos y niños con un peso mínimo de 55 libras (25 kg).
El VIH-1 es el virus que causa el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
PREZCOBIX contiene los medicamentos con receta darunavir y cobicistat.
No se sabe si PREZCOBIX es seguro y eficaz en niños que pesan menos de 55 libras (25 kg).

No tome PREZCOBIX con ningún medicamento que contenga lo siguiente:

- alfuzosin;
- carbamazepine;
- colchicine, si tiene problemas renales o hepáticos;
- dronedarone;
- elbasvir y grazoprevir;
- medicamentos que contengan cornezuelo:
  - dihydroergotamine;
  - ergotamine tartrate;
  - methylergonovine.
- ivabradine;
- lomitapide;
- lovastatin;
- lurasidone;
- midazolam, cuando se administra por vía oral;
- naloxegol;
- phenobarbital;
- phenytoin;
- pimozide;
- ranolazine;
- rifampin;
- sildenafil, cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH);
- simvastatin;
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*);
- triazolam.

Se pueden producir problemas graves si toma cualquiera de estos medicamentos con PREZCOBIX. Esta no es una lista completa de medicamentos. Por lo tanto, informe al proveedor de atención médica **todos** los medicamentos que toma.

Antes de tomar PREZCOBIX, informe al proveedor de atención médica todas sus enfermedades, incluido lo siguiente:

- Si tiene problemas hepáticos, como hepatitis B o C, o una enfermedad hepática (cirrosis).
- Si tiene problemas renales.
- Si es alérgico a la sulfonamide.
- Si tiene diabetes.
- Si tiene hemofilia.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada.
  - Se desconoce si PREZCOBIX dañará al feto.
  - PREZCOBIX no debe usarse durante el embarazo porque los niveles de PREZCOBIX en la sangre pueden ser más bajos durante el embarazo y es posible que no controlen el VIH-1.
  - Informe al proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con PREZCOBIX.
  - El proveedor de atención médica le recetará medicamentos diferentes si queda embarazada durante el tratamiento con PREZCOBIX.
  - **Los métodos anticonceptivos hormonales, como inyecciones, anillos vaginales o implantes, parches anticonceptivos y algunas píldoras anticonceptivas, podrían no funcionar durante el tratamiento con PREZCOBIX.** Consulte con el proveedor de atención médica cuáles son los métodos anticonceptivos que puede usar durante el tratamiento con PREZCOBIX.
  - **Registro de exposición durante el embarazo:** existe un registro de exposición durante el embarazo para las mujeres que toman PREZCOBIX durante el embarazo. El objetivo del registro es recolectar información sobre la salud de la madre y el bebé. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de cómo puede participar en este registro.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si PREZCOBIX se traspasa a través de la leche materna.
  - Hable con el proveedor de atención médica sobre los siguientes riesgos de la lactancia materna durante el tratamiento con PREZCOBIX:
    - El virus VIH-1 puede transmitirse al bebé si este no tiene VIH-1.
    - El virus VIH-1 puede ser más difícil de tratar si el bebé tiene VIH-1.
    - El bebé podría tener efectos secundarios de PREZCOBIX.

Informe al proveedor de atención médica todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos interactúan con PREZCOBIX. **Guarde una lista de los medicamentos que toma para mostrarle al proveedor de atención médica y al farmacéutico.**

- Puede pedir al proveedor de atención médica o al farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con PREZCOBIX.
- **No comience a tomar un nuevo medicamento sin informarle al proveedor de atención médica.** El proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar PREZCOBIX con otros medicamentos.

¿Cómo debería tomar PREZCOBIX?

- Tome PREZCOBIX exactamente como se lo indique el proveedor de atención médica.
- No modifique la dosis ni deje de tomar PREZCOBIX sin hablar antes con el proveedor de atención médica. Recibir atención de un proveedor de atención médica durante el tratamiento con PREZCOBIX.
- Tome PREZCOBIX 1 vez al día con los alimentos.
- **Para niños que pesen al menos 55 libras (25 kg) y no puedan tragar una tableta entera:** la tableta ranurada puede dividirse en 2 con la mano. La ranura le ayudará a romper la tableta. Después de partir la tableta, trague las 2 partes de inmediato para tomar la dosis completa de PREZCOBIX.
- Cuando el suministro de PREZCOBIX empiece a agotarse, obtenga más del proveedor de atención médica o de la farmacia. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento, incluso por poco tiempo. El virus puede desarrollar resistencia a PREZCOBIX y volverse más difícil de tratar.
- Si toma demasiado PREZCOBIX, llame al proveedor de atención médica o vaya a la sala de urgencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PREZCOBIX?

- Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre PREZCOBIX?**"

PREZCOBIX puede causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

- **Diabetes y nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia).** Se han notado diabetes e hiperglucemia nuevas o agravadas en personas tratadas con inhibidores de la proteasa, incluido PREZCOBIX. Algunas personas han tenido que empezar a tomar medicamentos para tratar la diabetes o han tenido que cambiarlos. Informe al proveedor de atención médica si tiene más sed o si empieza a orinar con más frecuencia durante el tratamiento con PREZCOBIX.
- **Pueden ocurrir cambios en la grasa corporal.** En las personas que toman medicamentos para el VIH-1. Los cambios pueden incluir un aumento de grasa en la espalda superior y el cuello ("joroba de búfalo"), el pecho y alrededor del centro del cuerpo (torso). También puede ocurrir pérdida de grasa en las piernas, los brazos y el rostro. Se desconoce la causa y los efectos en la salud a largo plazo de estas afecciones.
- **Pueden ocurrir cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria).** Cuando comienza a tomar medicamentos para el VIH-1. Es posible que su sistema inmunitario esté más fuerte y comience a combatir infecciones que habían estado ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe al proveedor de atención médica de inmediato si tiene algún síntoma o infección después de empezar a tomar el medicamento contra el VIH-1.
- **Aumento de las hemorragias en las personas con hemofilia.** Algunas personas con hemofilia tienen más hemorragias con los inhibidores de la proteasa, incluido PREZCOBIX.

Los efectos secundarios más comunes del darunavir, uno de los medicamentos de PREZCOBIX, incluyen los siguientes:

- diarrea;
- náuseas;
- sarpullido;
- dolor de cabeza;
- dolor en el área del estómago (abdominal);
- vómitos.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de PREZCOBIX. Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debería almacenar PREZCOBIX?

- Almacene las tabletas de PREZCOBIX a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).

Mantenga PREZCOBIX y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de PREZCOBIX.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No utilice PREZCOBIX para una afección para la que no fue recetado. No administre PREZCOBIX a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitar al farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre PREZCOBIX que se redactó para profesionales médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de PREZCOBIX?

Componentes activos: darunavir y cobicistat

Excipientes, tabletas de 800 mg/150 mg: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina silicificada. Las tabletas están recubiertas con un material que contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

Excipientes, tabletas de 675 mg/150 mg: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Las tabletas están recubiertas con un material que contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

Fabricado para: Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2015, 2025

Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736.

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 03/2025

cp-235897v7