

PREZCOBIX®

(darunavir y cobicistat) comprimidos, para uso oral

Resumen de información de prescripción

En estos puntos destacados 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) comprimidos, para uso oral.

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2015

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

Indicaciones y uso (1)	07/2020
Posología y formas de administración, dosis recomendada (2.1)	07/2020
Advertencias y precauciones, Riesgo de reacciones adversas graves o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas (5.5)	12/2020

-----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 de pacientes adultos con y sin tratamiento previo y de pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg sin sustituciones asociadas a la resistencia al darunavir (V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, I74P, L76V, I84V, L89V). (1)

-----POSOLÓGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN-----

Dosis recomendada: un comprimido administrado una vez al día con las comidas en pacientes adultos y pediátricos con un peso mínimo de 40 kg. (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 y la proteína de la orina en los valores iniciales y controle la depuración de creatinina, la glucosa y la proteína de la orina. Controle el fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal o que corren riesgo de sufrirla.

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

Comprimidos: 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

PREZCOBIX está contraindicado en pacientes que reciben la administración conjunta de determinados medicamentos 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 casos fatales, con PREZCOBIX. Monitoree la función hepática antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que presentan aumento en los niveles de las transaminasas antes del tratamiento. (5.1)

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

- Con PREZCOBIX, pueden ocurrir reacciones cutáneas que van desde leves hasta graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción por el medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda. Suspenda el tratamiento si se presentan reacciones graves. (5.2)
- Cuando el PREZCOBIX se utiliza en combinación con un régimen que contiene fumarato de disoproxilo de tenofovir (tenofovir DF), se han informado casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi. (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 sulfonamida. (5.7)
- Los pacientes que reciben PREZCOBIX pueden desarrollar una nueva aparición o exacerbaciones de diabetes mellitus/hiperglucemia (5.8), redistribución/acumulación de grasa corporal (5.7) y síndrome de reconstitución del sistema inmunológico. (5.10)
- Los pacientes con hemofilia pueden desarrollar mayores 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, una gravedad moderada (superior o igual a grado 2) fueron diarrea, náuseas, erupción, dolor de cabeza, dolor abdominal y vómitos. (6.1)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Products, LP al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

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

- La administración conjunta 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 sustancialmente menores de darunavir y cobicistat durante el embarazo. (8.1, 12.3)
- Lactancia: No se recomienda amantar. (8.2)
- Pediatría: No se recomienda para pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg (8.4)

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE, y las etiquetas con información para el paciente aprobada por la FDA.

Fecha de revisión: 12/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLÓGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Análisis antes del comienzo 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 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hepatototoxicidad
- 5.2 Reacciones cutáneas graves
- 5.3 Efectos sobre la creatinina sérica
- 5.4 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal cuando se usa con fumarato de disoproxilo de tenofovir
- 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 las sulfonamidas
- 5.8 Diabetes mellitus/hiperglucemia
- 5.9 Redistribución de grasa
- 5.10 Síndrome de reconstitución inmunológica
- 5.11 Hemofilia

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Posible interacción de PREZCOBIX con otros medicamentos
- 7.2 Posible interacción de otros medicamentos con PREZCOBIX
- 7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

- 7.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas 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 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Resultados de ensayos clínicos en pacientes adultos con infección por VIH-1
- 14.2 Resultados de ensayos clínicos en pacientes pediátricos con infección por 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 de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes adultos con o sin tratamiento previo y en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg sin sustituciones asociadas a la resistencia al darunavir (V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V).

2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Dosis recomendada**

PREZCOBIX es un producto de combinación de dosis fija que contiene 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. En pacientes adultos con y sin tratamiento previo y en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg sin sustituciones asociadas a la resistencia al darunavir, la dosis recomendada de PREZCOBIX es un comprimido una vez al día por vía oral con las comidas. Administre PREZCOBIX junto con otros agentes antirretrovirales.

2.2 Análisis antes del comienzo 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 no han recibido nunca tratamiento con inhibidores de la proteasa, pero no se recomienda en pacientes que ya hayan recibido dicho tratamiento.

Depuración de creatinina

Antes de comenzar 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 fumarato de disoproxilo de tenofovir (tenofovir FD) evalúe la depuración de creatinina estimada, la glucosa en orina y la proteína de 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 FD 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 para utilizarse 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 sustancialmente 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 el tratamiento con PREZCOBIX.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

PREZCOBIX se suministra como comprimidos recubiertos ovalados de color rosa que contienen etanolato de darunavir equivalente a 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. Cada comprimido tiene la inscripción "800" de un lado y "TG" del otro.

4 CONTRAINDICACIONES

PREZCOBIX está contraindicado en pacientes que reciben simultáneamente los siguientes medicamentos [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

- Antagonista del adrenoreceptor alfa 1: alfuzosina
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Agentes de prevención de la gota: colchicina, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal
- Antimicobacteriano: rifampina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida
- Trastornos cardíacos: dronedarona, ivabradina, ranolazina
- Derivados del ergot, por ej., dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
- Agente de motilidad GI: cisaprida
- Productos a base de hierbas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Antivirales de acción directa para hepatitis C: elbasvir/grazoprevir
- Agentes modificadores de lípidos: lemitapida, lovastatina, simvastatina
- Antagonista de opioides: naloxegol
- Inhibidor de PDE-5: sildenafil 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 de darunavir (N=3063), donde 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 pacientes. 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 de manera concomitante, que tienen comorbilidades que incluyen coinfección de hepatitis B o C o que desarrollan síndrome de reconstitución inmunológica. No se ha establecido una relación causal con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir.

Se debería realizar un análisis de laboratorio apropiado antes de iniciar el tratamiento con PREZCOBIX y los pacientes deben estar controlados durante el tratamiento. Se debe considerar un monitoreo del aspartato transaminasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) aumentado 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 están tomando PREZCOBIX debería motivar la consideración de interrupción o suspensión del tratamiento.

5.2 Reacciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de 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 informaron reacciones cutáneas graves acompañadas en algunos casos por fiebre o elevaciones de las transaminasas en el 0.4 % de los sujetos. Rara vez se informó 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, erupción por el medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada. Suspense el tratamiento con PREZCOBIX inmediatamente en caso de signos o síntomas de reacciones cutáneas graves. Estos pueden incluir, entre otros, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares y de las articulaciones, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis o eosinofilia.

También se informó erupción leve a moderada, la que frecuentemente se produjo 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 el tratamiento con PREZCOBIX, evalúe la depuración de creatinina estimada [consulte *Posología y formas 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 moderados en la creatinina sérica y disminuciones moderadas en la depuración de creatinina estimada sin afectar la función glomerular renal, los pacientes que experimentan un aumento confirmado en la creatinina sérica superior a 0.4 mg/dL desde el nivel basal deberían someterse a un control estricto de la seguridad renal.

5.4 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal cuando se usa con fumarato de disoproxilo de tenofovir

Se ha informado insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, cuando el cobicistat, un componente de PREZCOBIX, se utilizó en un régimen antirretroviral que contenía tenofovir FD. La administración conjunta de PREZCOBIX y tenofovir FD no se recomienda en pacientes que tengan una depuración de creatinina estimada inferior a 70 mL/min [consulte *Posología y formas de administración (2.3)*].

- Documente la glucosa y la proteína en la orina en el inicio [consulte *Posología y formas 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 cuando el PREZCOBIX se utiliza con tenofovir FD. Mida el fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal o que corren riesgo de sufrirla cuando se utiliza con tenofovir FD.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

- No se recomienda la administración conjunta de PREZCOBIX y tenofovir DF conjuntamente con el uso simultáneo o reciente de un agente nefrotóxico.

Consulte la información completa de prescripción de cobicistat para obtener información adicional sobre 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 están recibiendo 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:

- reacciones adversas clínicamente importantes, que potencialmente pueden producir eventos graves, potencialmente mortales o fatales por las exposiciones mayores a 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 1 para ver los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas importantes, incluidas las recomendaciones de dosis. Considere las posibles interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con PREZCOBIX, revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con PREZCOBIX y monitorea las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes [consulte *Contraindicaciones (4)* e *Interacciones farmacológicas (7)*].

Cuando se utiliza con medicamentos concomitantes, el 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

PREZCOBIX no se recomienda en combinación con otros medicamentos antirretrovirales que requieren un potenciador farmacocinético (es decir, otro inhibidor de proteasa o elvitegravir) porque no se han establecido recomendaciones de dosis para dichas combinaciones y la administración conjunta puede ocasionar una disminución en las concentraciones plasmáticas de los agentes antirretrovirales, lo que lleva a la pérdida de efecto terapéutico y al 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 las sulfonamidas

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

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 infectados con VIH-1 que recibieron tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) del VIH. Algunos pacientes tuvieron que iniciar o hacer ajustes en la dosis de insulina o tomar agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de dichos eventos. En algunos casos, ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento 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 el tratamiento del VIH con IP y estos eventos.

5.9 Redistribución de grasa

Se ha observado redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluida obesidad central, engrandecimiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), debilitación periférica, debilitación facial, aumento del busto y "aspecto cushingoide" en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos actualmente no se conocen. No se ha establecido una relación causal.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

5.10 Síndrome de reconstitución inmunológica

Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluido PREZCOBIX. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes, cuyos sistemas inmunitarios responden, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis), que pueden necesitar más evaluación y tratamiento.

También se ha informado de la aparición de trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis, el síndrome de Guillain-Barré y la hepatitis autoinmunitaria) en el contexto de la reconstitución inmunológica; 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 las hemorragias, 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 de VIH se continuó o se retomó 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 de la etiqueta:

- Hepatotoxicidad [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones cutáneas 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 inmunológica [consulte *Advertencias y precauciones (5.10)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, no se pueden comparar directamente las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un medicamento con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y las primeras pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Ensayos clínicos en adultos

Durante el programa de desarrollo clínico de 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, náuseas, erupción, 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 para obtener información de los ensayos clínicos sobre las reacciones adversas informadas con cobicistat.

Se realizó un ensayo clínico de una sola rama con darunavir y cobicistat administrados como entidades simples en 313 pacientes infectados con VIH-1. Las reacciones adversas evaluadas hasta la Semana 24 no difirieron sustancialmente 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 nucleósidos de la transcriptasa inversa, se evaluó en pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años con infección por VIH-1 a través del ensayo clínico GS-US-216-0128 (virologicamente suprimido, N=7 con peso ≥ 40 kg) hasta la Semana 48. Los análisis de seguridad de los ensayos en estos pacientes pediátricos no identificaron nuevos problemas de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de PREZCOBIX en pacientes adultos [consulte *Estudios clínicos (14.2)*].

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron los siguientes eventos durante el uso posterior a la aprobación de darunavir. Debido a que estos eventos fueron comunicados de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible hacer un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causa-efecto 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 con la administración conjunta con inhibidores de la HMG-CoA reductasa)

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posible interacción de PREZCOBIX con otros medicamentos

El darunavir administrado conjuntamente con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. Cobicistat inhibe los siguientes transportadores: Glicoproteína-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. Por lo tanto, la administración conjunta 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 administración de PREZCOBIX junto 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 1).

7.2 Posible interacción de otros medicamentos con PREZCOBIX

El darunavir es metabolizado por CYP3A. El cobicistat es metabolizado por CYP3A, y en menor medida, por CYP2D6. Se espera que la administración 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 de efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. La administración conjunta del PREZCOBIX y otros medicamentos que inhiben CYP3A puede ocasionar mayores concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat (consulte la Tabla 1).

7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 1 recomienda la posología para las interacciones de relevancia clínica esperadas con PREZCOBIX (esta tabla no es exhaustiva). Estas recomendaciones se basan en los ensayos de interacción del medicamento o en interacciones estimadas debido a la magnitud esperada de interacción y el potencial de eventos adversos graves o pérdida del efecto terapéutico. La tabla incluye interacciones potencialmente significativas, pero no las incluye todas. Para ver una lista completa de los medicamentos contraindicados, [consulte *Contraindicaciones (4)*].

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales del VIH-1: Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI)		
Didanosina	↔ darunavir ↔ cobicistat ↔ didanosina	La didanosina debería administrarse una hora antes o dos horas después del PREZCOBIX (administrado con la comida).
Agentes antivirales del VIH-1: Inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)		
Efavirenz	↓ cobicistat ↓ darunavir	No se recomienda la administración conjunta con efavirenz porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.
Etravirina	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	No se recomienda la administración conjunta con etravirina porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.
Nevirapina	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	No se recomienda la administración conjunta con nevirapina porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
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 deberían recibir maraviroc 150 mg dos veces por día.
Otros agentes		
Antagonista del adrenoreceptor alfa 1: Alfuzosina	↑ alfuzosina	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como hipotensión.
Antibacterianos: claritromicina, eritromicina, telitromicina	↑ 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 del intervalo de la dosis de dasatinib o nilotinib pueden ser necesarios cuando se administre conjuntamente con PREZCOBIX. Consulte la información sobre prescripción de dasatinib y nilotinib para obtener instrucciones de la dosis.
vinblastina, vincristina		Para la vincristina y la vinblastina, considere suspender temporalmente el régimen antirretroviral que contenga cobicistat en pacientes que desarrollan efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales importantes cuando el PREZCOBIX se administra de manera concurrente con la vincristina o vinblastina. 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.
Anticoagulantes: Anticoagulantes orales directos (DOAC) apixabán	↑ apixabán	Debido al posible aumento del riesgo de hemorragia, las recomendaciones posológicas para la administración de apixabán junto con PREZCOBIX dependen de la dosis de apixabán. Consulte las instrucciones de dosificación de apixabán para su administración junto con inhibidores potentes de CYP3A y P-gp en la información de prescripción de apixabán.
rivaroxabán	↑ rivaroxabán	No se recomienda la administración de rivaroxabán junto con PREZCOBIX porque puede aumentar el riesgo de hemorragia.
betrixabán etexilato de dabigatrán edoxabán	↔ betrixabán ↔ dabigatrán ↔ edoxabán	No es necesario ajustar la dosis cuando se administra betrixabán, dabigatrán o edoxabán con PREZCOBIX.
Otros anticoagulantes: warfarina	warfarina: efecto desconocido	Monitoree el cociente internacional normalizado (INR) cuando los administre conjuntamente con warfarina.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↓ darunavir ↓ cobicistat	La administración conjunta 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.
<u>Anticonvulsivos con efectos de inducción de CYP3A que NO están contraindicados:</u> por ejemplo, eslicarbazepina, oxcarbazepina	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	Considere el tratamiento alternativo con anticonvulsivos o antirretrovirales para evitar posibles cambios en la exposición. Si la administración conjunta es necesaria, monitoree para determinar la pérdida o la falta de respuesta virológica.
<u>Anticonvulsivos que son metabolizados por CYP3A:</u> por ejemplo, clonazepam	↑ clonazepam	Se recomienda realizar monitoreo clínico de los anticonvulsivos.
Antidepresivos: <u>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI):</u> por ejemplo, paroxetina, sertralina	ISRS: efectos desconocidos	Cuando se administre conjuntamente con SSRI, TCA o trazodona, se recomienda realizar una titulación cuidadosa de la dosis de antidepresivo para el efecto deseado, incluso usar la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible, y controlar la respuesta del antidepresivo.
<u>Antidepresivos tricíclicos (TCA):</u> por ejemplo, amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina	↑ TCA	
<u>Otros antidepresivos:</u> trazodona	↑ trazodona	
Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol, posaconazol	↑ darunavir ↑ cobicistat	Monitoree para determinar el aumento de reacciones adversas con darunavir o cobicistat y/o antifúngicos.
	↑ itraconazol ↑ ketoconazol ↑ isavuconazol	Las recomendaciones específicas de la dosis no están disponibles para la administración conjunta con estos antifúngicos. Monitoree para determinar el aumento de reacciones adversas con itraconazol o ketoconazol.
voriconazol	↔ posaconazol voriconazol: efectos desconocidos	La administración conjunta con voriconazol no se recomienda a menos que la evaluación de riesgos y beneficios justifique el uso de voriconazol.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes de prevención de la gota: colchicina	↑ colchicina	La administración conjunta está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debido a la posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales. <u>Para pacientes sin insuficiencia hepática o renal:</u> • <u>Tratamiento de los episodios de gota:</u> administración conjunta de colchicina: 0.6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguidos por 0.3 mg (medio comprimido) 1 hora después. El curso de tratamiento debe repetirse no antes de los 3 días. • <u>Prevención de los episodios de gota:</u> administración conjunta de colchicina: Si el régimen original era 0.6 mg dos veces por día, el régimen debería ajustarse a 0.3 mg una vez por día. Si el régimen original era 0.6 mg una vez por día, el régimen debería ajustarse a 0.3 mg día por medio. • <u>Tratamiento de fiebre mediterránea familiar:</u> administración conjunta de colchicina: Dosis diaria máxima de 0.6 mg (puede darse como 0.3 mg dos veces por día).
Antipalúdico: arteméter/lumefantrina	arteméter: efecto desconocido lumefantrina: efecto desconocido	Monitoree para determinar una posible disminución de la eficacia antipalúdica o la posible prolongación de QT.
Antimicrobianos: rifampina	↓ darunavir ↓ cobicistat	La administración conjunta está contraindicada debido a la posible pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencias.
rifabutina	↑ rifabutina cobicistat: efectos desconocidos darunavir: efectos desconocidos	Cuando se utiliza en combinación con el PREZCOBIX, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg día por medio. Monitoree las reacciones adversas relacionadas con la rifabutina, incluidas neutropenia y uveítis.
rifapentina	↓ darunavir	No se recomienda la administración conjunta con rifapentina.
Antipsicóticos: lurasidona	↑ lurasidona	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales.
pimozida	↑ pimozida	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
por ejemplo, perfenazina, risperidona, tioridazina	↑ antipsicótico	Quizás sea necesario una disminución de la dosis de antipsicóticos que se metabolizan por CYP3A o CYP2D6 cuando se administran conjuntamente con PREZCOBIX.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
quietapina	↑ quietapina	<u>Inicio de PREZCOBIX en pacientes que toman quietapina:</u> considere terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en la exposición de quietapina. Si se necesita administración conjunta, reduzca la dosis de quietapina a 1/6 de la dosis actual y controle las reacciones adversas asociadas con la quietapina. Consulte la información de prescripción de la quietapina para obtener recomendaciones sobre el control de las reacciones adversas. <u>Inicio de quietapina en pacientes que toman PREZCOBIX:</u> consulte la información de prescripción de la quietapina para conocer la dosis inicial y la titulación de quietapina.
β-bloqueantes: por ejemplo, carvedilol, metoprolol, timolol	↑ betabloqueantes	Se recomienda realizar el monitoreo clínico para la administración conjunta con betabloqueantes que se metabolizan por CYP2D6.
Bloqueadores del canal de calcio: por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamil	↑ bloqueadores del canal de calcio	Se recomienda realizar monitoreo clínico para la administración conjunta con bloqueadores del canal de calcio metabolizados por CYP3A.
Trastornos cardíacos: ranolazina, ivabradina	↑ ranolazina ↑ ivabradina	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales.
dronedarona	↑ dronedarona	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Otros antiarrítmicos, por ejemplo, amiodarona, disopiramida, flecaína, lidocaína (sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	Se recomienda el monitoreo clínico cuando se administre conjuntamente con antiarrítmicos.
digoxina	↑ digoxina	Cuando se administra conjuntamente con digoxina, títule la dosis de digoxina y monitoree las concentraciones de digoxina.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Corticosteroides sistémicos/inhalados/nasales/oféalmicos: por ejemplo, betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, fluticasona metilprednisolona, mometasona, triamcinolona	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ corticosteroides	La administración conjunta con dexametasona sistémica u otros corticosteroides que inducen CYP3A puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico del darunavir y el desarrollo de la resistencia a PREZCOBIX. Considere corticosteroides alternativos. La administración conjunta con corticosteroides cuya exposición aumenta significativamente con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Los corticosteroides alternativos que incluyen beclometasona, prednisona y prednisolona (para los cuales los inhibidores potentes del CYP3A afectan menos la FC y/o FD en relación con otros esteroides) deben considerarse especialmente para el uso a largo plazo.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentán	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentán	<u>Inicio de bosentán en pacientes que toman PREZCOBIX:</u> en pacientes que han estado recibiendo PREZCOBIX durante al menos 10 días, comience el bosentán a una dosis de 62.5 mg una vez por día o día por medio según la tolerabilidad de cada paciente. <u>Inicio de PREZCOBIX en pacientes que toman bosentán:</u> suspenda el uso de bosentán al menos 36 horas antes de comenzar a tomar PREZCOBIX. Después de al menos 10 días posteriores al inicio de PREZCOBIX, restablezca la administración de bosentán 62.5 mg una vez al día o día por medio según la tolerabilidad de cada paciente. <u>Cómo cambiar de darunavir administrado conjuntamente con ritonavir a PREZCOBIX en pacientes que toman bosentán:</u> mantenga la dosis de bosentán.
Derivados del cornezuolo:	↑ derivados del cornezuolo	La administración conjunta está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales, tales como toxicidad de cornezuolo aguda caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agente de motilidad GI: cisaprida	↑ cisaprida	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Virus de la hepatitis C (VHC): Antivirales de acción directa: elbasvir/grazoprevir glecaprevir/ pibrentasvir	↑ elbasvir/grazoprevir ↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	La administración conjunta está contraindicada debido al posible aumento en el riesgo de elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT). No se recomienda la administración conjunta de PREZCOBIX con glecaprevir/pibrentasvir.
Productos a base de hierbas: hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ darunavir ↓ cobicistat	La administración conjunta 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.
Anticonceptivos hormonales: drospirenona/ etinilestradiol	↑ drospirenona ↓ etinilestradiol	Se deben considerar formas de anticoncepción adicionales o alternativas (no hormonales) cuando se administran anticonceptivos basados en estrógenos con PREZCOBIX [consulte <i>Uso en poblaciones específicas (8.3)</i>]. Para la administración conjunta de drospirenona, 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 administración conjunta con otros anticonceptivos hormonales.
Inmunosupresores: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunosupresores	Estos agentes inmunodepresores son metabolizados por CYP3A. Se recomienda el monitoreo terapéutico del medicamento con el uso concomitante.
Inmunodepresor/neoplásico: everolimus irinotecán	↑ inmunosupresores	No se recomienda la administración conjunta de everolimus y PREZCOBIX. Suspenda PREZCOBIX al menos 1 semana antes de comenzar la terapia con irinotecán. No administre PREZCOBIX con irinotecán a menos que no existan alternativas terapéuticas.
Agonista beta inhalado: salmeterol	↑ salmeterol	La administración conjunta con salmeterol no se recomienda y puede ocasionar un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares relacionados con salmeterol, incluidas prolongación de QT, palpaciones y taquicardia sinusal.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes modificadores de lípidos: Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA: lovastatina, simvastatina atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ lovastatina ↑ simvastatina ↑ atorvastatina ↑ fluvastatina ↑ pravastatina ↑ rosuvastatina pitavastatina: efecto desconocido	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves como miopatía e incluso rabdomiólisis. Para atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina y rosuvastatina, comience con la dosis mínima recomendada y titule mientras monitorea la seguridad (por ej. miopatías). Las dosis recomendadas de atorvastatina o rosuvastatina son las siguientes: • La dosis de atorvastatina no debe exceder los 20 mg/día • La dosis de rosuvastatina no debe exceder los 20 mg/día
Otros agentes modificadores de lípidos: lomitapida	↑ lomitapida	La administración conjunta está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento notable de las transaminasas asociado con un aumento de las concentraciones plasmáticas de lomitapida.
Analgésicos narcóticos metabolizados por CYP3A: por ejemplo, fentanilo, oxycodona	↑ fentanilo ↑ oxycodona	Se recomienda hacer un control minucioso de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas asociados con los analgésicos narcóticos metabolizados por CYP3A (incluso posible depresión respiratoria mortal) con la administración conjunta.
tramadol	↑ tramadol	Quizás sea posible disminuir la dosis de tramadol con el uso concomitante.
Analgésicos narcóticos para el tratamiento de la dependencia de opioides: buprenorfina, buprenorfina/naloxono, metadona	buprenorfina o buprenorfina/naloxono: efectos desconocidos metadona: efectos desconocidos	<u>Inicio de buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona en pacientes que toman PREZCOBIX:</u> titule cuidadosamente la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona hasta lograr el efecto deseado; use la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible. <u>Inicio de PREZCOBIX en pacientes que toman buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona:</u> quizás sea necesario realizar un ajuste de la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona. Controle los signos y síntomas clínicos.
Antagonista de opioides naloxegol	↑ naloxegol	La administración conjunta de PREZCOBIX y naloxegol está contraindicada debido a la posibilidad de precipitar los síntomas de abstinencia de opioides.

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Inhibidores de la fosfodiesterasa PDE5: por ejemplo, avanafil, sildenafil, tadalafilo, vardenafil	↑ Inhibidores de la PDE-5	<p>La administración conjunta con avanafil no se recomienda, ya que no se ha establecido un régimen de dosis seguro y efectivo de avanafil.</p> <p>La administración conjunta 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.</p> <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar (PAH):</u> La administración conjunta con sildenafil utilizado para PAH está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones adversas relacionadas con el sildenafil (entre ellas, trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafilo con PREZCOBIX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inicio de tadalafilo en pacientes que toman PREZCOBIX:</u> en pacientes que han recibido PREZCOBIX durante al menos una semana, comience el tadalafilo en una dosis de 20 mg por día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad de cada paciente. • <u>Inicio de PREZCOBIX en pacientes que toman tadalafilo:</u> evite el uso de tadalafilo durante el inicio de PREZCOBIX. Suspenda el uso de tadalafilo al menos 24 horas antes de comenzar a tomar PREZCOBIX. Después de al menos una semana posterior al inicio de PREZCOBIX, retome el consumo de tadalafilo en una dosis de 20 mg una vez al día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad de cada paciente. • <u>Pacientes que pasan de tomar darunavir administrado conjuntamente con ritonavir a tomar PREZCOBIX:</u> mantenga la dosis de tadalafilo. <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil:</u> 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 tadalafilo, 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.</p>

Tabla 1: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas*: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen (continuación)

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Inhibidor de agregación plaquetaria: ticagrelor	↑ ticagrelor	No se recomienda la administración conjunta de PREZCOBIX y ticagrelor.
clopidogrel	↓ metabolito activo de clopidogrel	No se recomienda la administración de PREZCOBIX con clopidogrel debido a la posible reducción de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.
prasugrel	↔ metabolito activo de prasugrel	No es necesario ajustar la dosis cuando se administra prasugrel con PREZCOBIX.
Sedantes/hipnóticos: midazolam, triazolam administrados por vía oral	↑ midazolam ↑ triazolam	La administración conjunta 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 administración conjunta de triazolam o el midazolam por vía oral con PREZCOBIX puede causar aumentos importantes en las concentraciones de estas benzodiazepinas.
<u>metabolizados por CYP3A:</u> por ej., buspirona, diazepam, estazolam, zoldipem	↑ sedantes/hipnóticos	Con el uso concomitante, se recomienda una titulación 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 administración conjunta de midazolam por vía parenteral debería efectuarse en un entorno que garantice el monitoreo clínico estricto y el tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Se debe considerar una reducción de la dosis para midazolam administrado por vía parenteral, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
Antiespasmódicos urinarios fesoterodina	↑ fesoterodina	Cuando administre fesoterodina junto con PREZCOBIX, la dosis de fesoterodina no debe superar los 4 mg al día.
solifenacina	↑ solifenacina	Cuando administre solifenacina junto con PREZCOBIX, la dosis de solifenacina no debe superar los 5 mg al día.

*Esta lista no es exhaustiva.

7.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con PREZCOBIX

No se han observado ni tampoco se prevén interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con el uso concomitante de darunavir y cobicistat con rilpivirina, dolutegravir, raltegravir, abacavir, emtricitabina, emtricitabine/tenofovir alafenamida, tenofovir FD, lamivudina, estavudina, zidovudina o medicamentos modificadores de ácido (antiácidos, antagonistas de los receptores H₂, 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 controla los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a PREZCOBIX durante este. Se alienta a los proveedores de atención médica a registrar a sus pacientes en el Registro de embarazos con antirretrovirales (APR) llamando al 1-800-258-4263.

Resumen de los riesgos

No hay datos suficientes del APR sobre el uso de PREZCOBIX en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al medicamento en los resultados del embarazo. Los datos disponibles del APR no muestran diferencias en la tasa de defectos congénitos generales de darunavir y emtricitabina 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*). El APR utiliza el MACDP como la población de referencia de EE. UU. para los defectos de nacimiento en la población general. El MACDP evalúa a mujeres embarazadas y bebés de un área geográfica limitada y no incluye los resultados de los nacimientos que ocurrieron en menos de 20 semanas de gestación.

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 a darunavir inferiores a 1 (ratones y conejos) y 3 veces (ratas), y a exposiciones a 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 clínicasNo se recomienda durante el embarazo

PREZCOBIX no se recomienda durante el embarazo debido a exposiciones sustancialmente 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 el tratamiento con PREZCOBIX.

DatosDatos en seres humanos

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

La exposición a darunavir y cobicistat como parte de un régimen antirretroviral fue sustancialmente menor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el posparto (*consulte Farmacología Clínica (12.3)*).

Una de cada 6 mujeres embarazadas que completaron el estudio experimentó un fallo virológico con el ARN del VIH-1 >1,000 copias/mL desde la visita del tercer trimestre hasta el período posparto. Cinco mujeres embarazadas tuvieron una respuesta virológica constante (ARN del VIH <50 copias/mL) durante todo el período de estudio.

No hay datos clínicos sobre la respuesta virológica cuando se inicia el tratamiento con PREZCOBIX durante el embarazo.

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

Darunavir: Según informes prospectivos al APR de 679 bebés nacidos vivos después de la exposición a regímenes que contenían darunavir durante el embarazo (incluidos 425 expuestos en el primer trimestre y 254 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencia en la tasa de defectos congénitos generales para darunavir en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos importantes en una población de referencia de EE. UU. del MACDP.

La prevalencia de defectos congénitos en los bebés nacidos vivos fue del 2.1 % (IC del 95 %: 1.0 al 4.0 %) con exposición durante el primer trimestre a regímenes que contienen darunavir y 2.4 % (IC del 95 %: 0.9 al 5.1 %) con exposición durante el segundo/tercer trimestre a regímenes que contienen darunavir.

Cobicistat: Se ha informado al APR una cantidad insuficiente de embarazos con exposición al cobicistat para estimar la tasa de defectos de nacimiento.

Datos en animales

Darunavir: Los estudios reproductivos realizados con darunavir no han mostrado embriotoxicidad o teratogenicidad en ratones (en dosis de hasta 1,000 mg/kg desde el día de gestación (GD) 6-15 con darunavir solo) y en ratas (en dosis de hasta 1,000 mg/kg desde el GD 7-19 en presencia o ausencia de ritonavir), al igual que en conejos (en dosis de hasta 1,000 mg/kg/día desde el GD 8-20 con darunavir solo). En estos estudios, las exposiciones a darunavir (en función de la ABC) 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 administró cobicistat por vía oral a ratas preñadas en dosis de hasta 125 mg/kg/día el GD 6-17. 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 (ABC) a 50 mg/kg/día en hembras preñadas fue 1.6 veces mayor que la exposición humana 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 7-20. No se observaron efectos maternos o embrio/fetales a la dosis más alta de 100 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (ABC) a 100 mg/kg/día en hembras preñadas fue 3.8 veces mayor que la exposición humana a la dosis diaria recomendada de cobicistat.

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en ratas, cobicistat se administró 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 para la madre ni para el desarrollo. Las exposiciones sistémicas (AUC) a esta dosis fue 1.2 veces la exposición humana a la dosis diaria recomendada de cobicistat.

8.2 LactanciaResumen de los riesgos

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con VIH en los Estados Unidos no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH.

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. Darunavir y cobicistat están presentes en la leche de ratas lactantes (*consulte Datos*). Debido al potencial de (1) transmisión del VIH (en bebés VIH negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH positivos) y (3) reacciones adversas en bebés lactantes, dé instrucciones a las madres para que no amamenten si se les administra PREZCOBIX.

DatosDatos en animales

Darunavir: Los estudios en ratas (con darunavir solo o con ritonavir) han demostrado que 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 la exposición de estas a sustancias farmacológicas a través de la leche. Las exposiciones maternas plasmáticas máximas alcanzadas con darunavir (hasta 1,000 mg/kg/día con ritonavir) fueron de 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, en una dosis de hasta 75 mg/kg/día, la relación media de 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 reproductivaAnticoncepción

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

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de PREZCOBIX para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 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 estudios de componentes de PREZCOBIX (ensayo GS-US-216-0128) en sujetos pediátricos con infección por VIH-1 de 12 a 18 años (*consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.2)*).

No se estableció la seguridad y eficacia de PREZCOBIX en pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg. El darunavir, un componente de PREZCOBIX, no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 3 años a causa de la toxicidad y la mortalidad observadas en ratas jóvenes que recibieron dosis de darunavir.

Datos de toxicidad de animales jóvenes

Darunavir: En el estudio de toxicidad juvenil en el que las ratas recibieron directamente dosis de darunavir (hasta 1,000 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 de seres humanos. En un estudio de toxicología de 4 semanas en ratas, al iniciar la dosis en el día posnatal 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 control de PREZCOBIX en pacientes mayores, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de la función hepática disminuida y de enfermedad concomitante u otro tratamiento con medicamentos [consulte Farmacología clínica (12.3)].

8.6 Insuficiencia hepática

No se realizaron ensayos clínicos con darunavir administrado conjuntamente 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 administra conjuntamente con cobicistat. En función de las recomendaciones de darunavir administrado conjuntamente 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, PREZCOBIX no se recomienda para administrarlo a pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia renal

No se llevó a cabo un ensayo de insuficiencia renal para darunavir administrado conjuntamente con cobicistat [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Se ha demostrado que el cobicistat reduce la depuración de creatinina estimada sin afectar la función glomerular renal. No hay disponibles recomendaciones de dosis para medicamentos que requieren ajustes de la posología para la insuficiencia renal cuando se usa en combinación con PREZCOBIX [consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.2)].

10 SOBREDOSIS

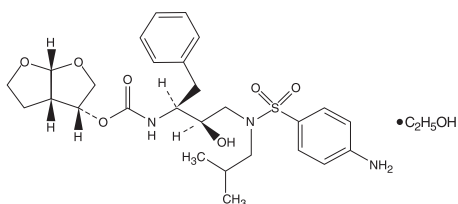
La experiencia en seres humanos de sobredosis aguda de PREZCOBIX es limitada. No hay un antídoto específico disponible para la sobredosis de PREZCOBIX. El tratamiento de la sobredosis de PREZCOBIX consiste en medidas de asistencia generales que incluyen el control de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. Dado que el darunavir y el cobicistat tienen una unión de alto nivel con las proteínas, es poco probable que la diálisis aporte ventajas para la eliminación significativa del principio activo.

11 DESCRIPCIÓN

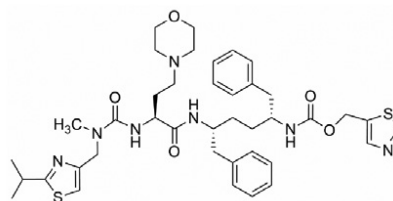
PREZCOBIX® es un comprimido de combinación de dosis fija que contiene darunavir y cobicistat. El darunavir es un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). El cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo de las enzimas del citocromo P450 (CYP) de la familia de CYP3A.

Los comprimidos de PREZCOBIX se administran por vía oral. Cada comprimido contiene etanolato de darunavir equivalente a 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. Los comprimidos incluyen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, estereato de magnesio y celulosa microcristalina silicificada. Los comprimidos están recubiertos con un material que contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, glicol de polietileno, alcohol polivinilo (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

Darunavir: 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*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-*il* éster monoetanolato. Su fórmula molecular es C₂₇H₃₇N₃O₇S • C₂H₅OH y su peso molecular es 593.73. El etanolato de darunavir tiene la siguiente fórmula estructural:



Cobicistat: El cobicistat se absorbe en dióxido de silicón. 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 C₄₀H₅₃N₇O₅S₂ 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 de VIH-1, darunavir y un inhibidor de CYP3A, cobicistat [consulte Microbiología (12.4)].

12.2 Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Se han efectuado ensayos completos de QT por separado de darunavir administrado conjuntamente con ritonavir y de cobicistat. No se evaluó 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 pacientes sanos, las 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: El efecto de una dosis única de cobicistat 250 mg y 400 mg (aproximadamente 1.7 y 2.7 veces la dosis recomendada) en el intervalo de QTc se evaluó en un ensayo completo de QT cruzado de cuatro períodos, aleatorizado, con control de placebo y principio activo (moxifloxacina 400 mg) en 48 pacientes sanos. En este ensayo, no se detectó un efecto de prolongación de QTc importante del cobicistat. Se espera que la dosis de 400 mg de cobicistat proporcione información sobre una situación clínica de gran exposición. La prolongación del intervalo de PR se observó en pacientes que estaban recibiendo 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 pacientes 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 filtración glomerular estimada, calculada por el método Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) desde el nivel basal, después de 7 días de tratamiento con cobicistat 150 mg entre pacientes 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 el nivel basal para sujetos con función renal normal o con insuficiencia renal leve a moderada 7 días después de la suspensión del cobicistat. La tasa de filtración glomerular real, según se determina por la depuración del fármaco de prueba iohexol, no se alteró desde el nivel basal después del tratamiento con cobicistat en sujetos 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 filtración glomerular real.

12.3 Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética del darunavir administrado conjuntamente con cobicistat (150 mg) en pacientes adultos sanos y en pacientes infectados con VIH-1. El darunavir es principalmente metabolizado por CYP3A. El cobicistat inhibe la CYP3A, por lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de darunavir.

En ayunas o sin estar en ayudas (535 kcal totales, 171 kcal de grasa, 268 kcal de carbohidratos, 96 kcal de proteínas) en pacientes sanos, los intervalos de confianza de 90 % al comparar la exposición de darunavir entre PREZCOBIX y darunavir 800 mg administrado conjuntamente con cobicistat 150 mg como entidades individuales estuvieron entre 80 % y 125 %.

En un ensayo de biodisponibilidad relativa, se evaluó la exposición a darunavir al comparar darunavir administrado conjuntamente con cobicistat (como entidades individuales) con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir [consulte la información completa de prescripción de cobicistat]. La Tabla 2 muestra los datos estimativos farmacocinéticos de las poblaciones que tomaron 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 pacientes en el Ensayo TMC114-C211 y 280 pacientes 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 pacientes en el Ensayo GS-US-216-0130) a pacientes infectados con VIH-1.

Tabla 2: Cálculos farmacocinéticos de la población 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-216-130, 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 (sin y con tratamiento previo) Darunavir 800 mg administrado conjuntamente con cobicistat 150 mg una vez al día N=298
ABC _{24h} (ng·h/mL)			
Desviación estándar ± Media	93026 ± 27050	93334 ± 28626	100152 ± 32042
Mediana (rango)	87854 (45000-219240)	87788 (45456-236920)	96900 (34500-224000)
C _{0h} (ng/mL)			
Desviación estándar ± Media	2282 ± 1168	2160 ± 1201	2043 ± 1257
Mediana (rango)	2041 (368-7242)	1896 (184-7881)	1875 (70-6890)

N=cantidad de pacientes con datos

Absorción y biodisponibilidad

En los pacientes sanos, sin ayunar, cuando se administraron dosis únicas del comprimido combinado de dosis fija de darunavir y cobicistat, se alcanzó la concentración plasmática máxima en el plazo de 4 a 4.5 horas para darunavir y 4 a 5 horas para cobicistat.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

En comparación con los pacientes en ayunas, la administración de PREZCOBIX a pacientes adultos sanos con una comida rica en 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 ABC_(0-inf) y un aumento del 127 % en la C_{máx} para darunavir. Las exposiciones a cobicistat no se vieron afectadas por los alimentos. PREZCOBIX debe tomarse con las comidas.

Distribución

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

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

Metabolismo

Darunavir: los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLM) indican que el darunavir principalmente tiene un metabolismo oxidante. El darunavir es metabolizado mayormente por enzimas CYP, principalmente por CYP3A. Un ensayo de equilibrio de masa en pacientes sanos demostró que después de la administración de una sola dosis de 400 mg de ¹⁴C-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 oxidantes de darunavir en seres humanos; todos demostraron una actividad que era al menos 90 % inferior a la actividad del darunavir en comparación con el VIH-1 en estado natural.

Cobicistat: el cobicistat es metabolizado por CYP3A, y en menor medida, por las enzimas CYP2D6 y no se somete a la glucorinidación.

Eliminación

Darunavir: un ensayo del equilibrio de masa en pacientes sanos demostró que después de la administración de una sola dosis de 400 mg de ¹⁴C-darunavir conjuntamente con 100 mg de ritonavir, aproximadamente entre 79.5 % y 13.9 % de la dosis administrada de ¹⁴C-darunavir se recuperó en la materia fecal y en la orina, respectivamente. El darunavir no modificado representó aproximadamente 41.2 % y 7.7 % de la dosis administrada en la materia fecal y la orina, respectivamente.

Cuando se administraron las dosis únicas del comprimido combinado de dosis fija de darunavir y cobicistat, la vida media de eliminación final de darunavir fue de aproximadamente 7 horas sin estar en ayunas.

Cobicistat: cuando se administraron las dosis únicas del comprimido combinado de dosis fija de darunavir y cobicistat, la vida media de eliminación final de cobicistat fue de aproximadamente 4 horas sin estar en ayunas. Con la administración de una sola dosis de ¹⁴C-cobicistat después de múltiples dosis durante seis días, el porcentaje medio de la dosis administrada excretada en la materia fecal y la 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 de darunavir fueron similares después de la administración conjunta de múltiples dosis de darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg dos veces al día a pacientes 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). El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética del darunavir no se ha evaluado [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Cobicistat: el cobicistat se metaboliza principalmente en el hígado. Se llevó a cabo un ensayo que evaluó la farmacocinética de cobicistat en pacientes no infectados con VIH-1 con insuficiencia hepática moderada. No se observaron diferencias de relevancia clínica en la farmacocinética de cobicistat entre pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y sujetos sanos. El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética del cobicistat no se ha evaluado [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Coinfección con el virus de la hepatitis B o hepatitis C

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

El efecto de la infección del virus de la hepatitis B o C sobre la farmacocinética de PREZCOBIX no se ha evaluado.

Insuficiencia renal

Darunavir: el análisis de farmacocinética de la población mostró que la farmacocinética del darunavir no se vio significativamente afectada en los pacientes infectados con VIH-1 con 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 pacientes infectados con VIH-1 con 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 sujetos no infectados con VIH con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina sérica estimada inferior a 30 mL/min). No se observaron diferencias de relevancia clínica en la farmacocinética de cobicistat entre pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes sanos [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Género

Darunavir: en los pacientes infectados con VIH-1 que tomaban darunavir administrado conjuntamente con ritonavir, el análisis farmacocinético poblacional mostró una exposición media más alta de darunavir en mujeres infectadas con VIH-1 que en hombres. La diferencia no tiene relevancia clínica.

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

Raza

Darunavir: el análisis farmacocinético de la población de darunavir en pacientes infectados con VIH-1 que tomaban darunavir administrado conjuntamente con ritonavir indicó que la raza no tuvo un efecto aparente sobre la exposición a darunavir.

Cobicistat: el análisis farmacocinético de la población de cobicistat en pacientes infectados con VIH-1 indicó que la raza no tuvo un efecto aparente sobre la exposición del cobicistat.

Pacientes geriátricos

Darunavir: en los pacientes infectados con VIH-1 que toman darunavir administrado conjuntamente con ritonavir, el análisis de farmacocinética de la población demostró que no hay diferencias considerables en la farmacocinética de 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 pacientes geriátricos (mayores de 65 años) en comparación con pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos con peso mínimo de 40 kg

Los datos farmacocinéticos disponibles para los diferentes componentes de PREZCOBIX indican que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre pacientes adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Darunavir y cobicistat: en pacientes pediátricos de 12 a 18 años, con un peso mínimo de 40 kg que recibieron 800 mg de darunavir administrado junto con cobicistat 150 mg (N=7), los valores de la media geométrica de la $C_{máx}$ de darunavir fueron similares entre pacientes adultos y pacientes pediátricos. Los valores medios geométricos de darunavir del ABC_{24h} y C_{24h} fueron un 15 % y un 32 % más bajos, con índices medios geométricos de 0.85 (IC del 90 %: 0.64, 1.13) y 0.68 (IC del 90 %: 0.30, 1.55) en pacientes pediátricos en relación con los adultos, respectivamente. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. Los valores medios geométricos de cobicistat del ABC_{24h} , $C_{máx}$ y C_{24h} se compararon en pacientes pediátricos y adultos (Tabla 3).

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de darunavir y cobicistat después de la administración de darunavir con cobicistat en pacientes adultos y pacientes pediátricos infectados por VIH-1 con peso mínimo de 40 kg^a

Media geométrica del parámetro (CV %)	Darunavir	Cobicistat
Pacientes pediátricos ^a	N=7	N=7
ABC_{24h} (mcg.h/mL)	77.22 (29.5)	8.33 (34.9)
$C_{máx}$ (mcg/mL)	7.32 (21.7)	1.10 (20.0)
C_{24h} (mcg/mL)	0.68 (91.6)	0.02 (123.9) ^b
Adultos ^c	N=21	N=21
ABC_{24h} (mcg.h/mL)	90.56 (45.3)	7.69 (43.9)
$C_{máx}$ (mcg/mL)	8.34 (33.3)	1.04 (35.3)
C_{24h} (mcg/mL)	1.00 (108.0)	0.02 (135.1) ^d

CV=coeficiente de variación; mcg=microgramo

^a Del análisis farmacocinético intensivo del ensayo GS-US-216-0128, en el que a pacientes infectados por VIH se les administró 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat una vez al día con 2 NRTI.

^b N=5; se excluyeron datos de dos sujetos que tenían concentraciones no detectables de cobicistat C_{24h} de las estadísticas del resumen.

^c A partir del análisis farmacocinético intensivo del ensayo GS-US-299-0102 en el que se administró a pacientes infectados con VIH-1 darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

^d N=18

Embarazo y posparto

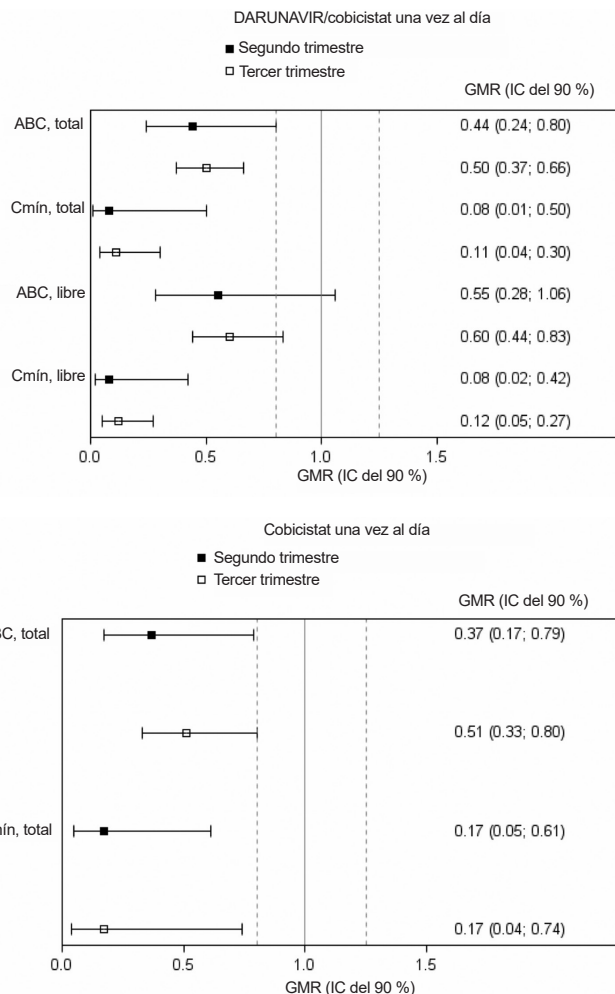
La exposición a darunavir total y libre reforzada con cobicistat después de la toma de PREZCOBIX como parte de un régimen antirretroviral fue sustancialmente menor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con las 6-12 semanas después del parto (consulte la Tabla 4 y la Figura 1).

Tabla 4: Resultados de farmacocinética de 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

Farmacocinética de darunavir total (media ± desviación estándar)	Segundo trimestre del embarazo N=7	Tercer trimestre del embarazo N=6	Posparto (6-12 semanas) N=6
$C_{máx}$, ng/mL	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
ABC_{24h} , ng.h/mL	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
$C_{mín}$, ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) comprimidos

Figura 1: Resultados de farmacocinética (con comparación entre los pacientes) de darunavir total y libre y 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 y el tercer trimestre del embarazo comparado con el posparto



Leyenda: IC del 90 %: Intervalo de confianza del 90 %; GMR: relación de la 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

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. El efecto de inducción del cobicistat sobre el CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 se desconoce, pero se espera que sea bajo en función de los datos de inducción *in vitro* de CYP3A [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

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 de 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 infectadas de manera aguda, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores medianos de EC₅₀ que oscilan entre 1.2 y 8.5 nM (de 0.7 a 5.0 ng/mL). El darunavir demuestra actividad antirretroviral en un cultivo celular en comparación con un amplio panel del grupo M de VIH-1 (A, B, C, D, E, F, G) y aislados principalmente del grupo O con valores de EC₅₀ que oscilan de menos de 0.1 a 4.3 nM. El valor de EC₅₀ 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 proteasa del VIH (IP) amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir, los N(t)RTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, o zidovudina, los NNRTI delavirdina, efavirenz, etravirina, rilpivirina o nevirapin y la enfuvirtida 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 VIH-1. La actividad antiviral en un cultivo celular de medicamentos antirretrovirales aprobados contra el VIH-1 no se antagonizó con el cobicistat.

Resistencia**Cultivo celular**

Darunavir: se han seleccionado aislados de VIH-1 con menor susceptibilidad al darunavir en el cultivo celular y se obtuvieron de pacientes tratados con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir. El virus resistente al darunavir derivado del cultivo celular de 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 el cultivo celular de VIH-1 resistente a darunavir de nueve cepas de VIH-1 que albergan múltiples sustituciones asociadas a la resistencia al IP causó la aparición 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 disminuciones de 50 a 641 veces en la susceptibilidad del darunavir con valores de EC₅₀ que oscilan entre 125 nM y 3461 nM.

Estudios clínicos

El perfil de resistencia del PREZCOBIX está impulsado por 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 menor a 10 veces menos 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 menor a 10 veces menos 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 nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleósidos 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 y de resultado virológico del período basal

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 y de resultado virológico del período basal" en la información completa de prescripción de darunavir.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad****Carcinogénesis y mutagénesis**

Darunavir: el darunavir se evaluó para determinar el potencial carcinogénico 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 resultados 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 la 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 o genotóxico en una batería 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 la dosis 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 tiroidea en dosis de 25 y 50 mg/kg/días en machos y 30 mg/kg/día en 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 tiroidea, 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 (ABC) 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 (ABC) de aproximadamente 1.2 veces más altas que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**14.1 Resultados de ensayos clínicos en pacientes adultos con infección por VIH-1**

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

14.2 Resultados de ensayos clínicos en pacientes pediátricos con infección por 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 junto con cobicistat en adolescentes de 12 años o más con infección por VIH-1 con supresión virológica y una depuración de creatinina estimada en el nivel inicial de ≥ 90 mL/min/1.73 m². Los pacientes estaban en un régimen antirretroviral estable (durante un mínimo de 3 meses), que consistía en darunavir administrado con ritonavir, combinado con 2 NRTI. Estos sujetos (N=7) cambiaron de ritonavir a cobicistat 150 mg una vez al día y continuaron con darunavir y 2 NRTI.

La edad mediana de los pacientes fue de 14 años (rango de 12 a 16 años), el peso mediano fue de 60 kg (rango de 45 kg a 78 kg) y el 43 % eran hombres. Al inicio del estudio, todos los sujetos tenían ARN del VIH-1 en plasma de <50 copias/mL. En la semana 48, el 86 % (6/7) de los pacientes permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 de <50 copias/mL), y faltaban datos de 1 paciente. A partir de una mediana de recuento inicial de células CD4 + y CD4+ % de 1,117 células/mm³ (rango de 658 a 2,416 células/mm³) y 45 % (rango de 28 % a 56 %), respectivamente, la mediana del cambio desde el inicio en el recuento de células CD4 + y CD4+ % en la semana 48 fue de -342 células/mm³ (rango de -1,389 a 219 células/mm³) y -6 % (rango de -12 % a 5 %), respectivamente. Los 6 pacientes con datos disponibles tenían recuentos de células CD4+ superiores a 800 células/mm³ en la semana 48.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de PREZCOBIX® (darunavir y cobicistat), 800/150 mg, se suministran como comprimidos recubiertos de color rosa y de forma ovalada grabados con la inscripción "800" de un lado y "TG" del otro.

PREZCOBIX viene envasado en frascos de 30 comprimidos (NDC 59676-575-30).

Almacenamiento: Almacene a 20-25 °C (68-77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de USP].

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

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

Instrucciones de uso

Indique a los pacientes tomar PREZCOBIX con las comidas 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 o suspender el tratamiento con este sin consultar al médico. *[Consulte Posología y formas de administración (2.2)].*

Hepatotoxicidad

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

Reacciones cutáneas graves

Informe a los pacientes que con PREZCOBIX, pueden ocurrir reacciones cutáneas que van de leves a graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, erupción por el medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática generalizada aguda y necrólisis epidérmica tóxica. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato si presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar en 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 reportado 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 FD *[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 a su 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 embarazo antirretroviral para controlar los resultados en la madre y el feto de mujeres embarazadas expuestas a PREZCOBIX *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].*

Lactancia

Indique a las mujeres con infección por VIH-1 que no deben amamantar porque pueden transmitirle el VIH-1 al bebé en la leche materna *[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 a su proveedor de atención médica el uso de cualquier otro medicamento recetado o de venta libre o producto a base de hierbas, incluida la hierba de San Juan.

Síndrome de reconstitución inmunológica

Aconseje a los pacientes que informen a su 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 iniciarse el tratamiento anti-VIH *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)].*

Redistribución de la grasa

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

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Fabricado para:

Janssen Therapeutics, División de Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© 2015 Janssen Pharmaceutical Companies

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PREZCOBIX® (prez-koe-bix)

(darunavir y cobicistat)

comprimidos

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

- **PREZCOBIX puede causar problemas hepáticos.** Algunas personas que toman PREZCOBIX pueden desarrollar problemas hepáticos que pueden ser potencialmente mortales. Su proveedor de atención médica deberá hacerle análisis de sangre antes y durante su tratamiento con PREZCOBIX. Si tiene infección de hepatitis B o C crónica, su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre con mayor frecuencia porque usted tiene más probabilidades de presentar problemas hepáticos. Informe a su proveedor de atención médica si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos.
 - o orina oscura (de color té)
 - o color amarillento en la piel o en la esclerótica
 - o materia fecal (heces) de color claro
 - o náuseas
 - o vómitos
 - o dolor o sensibilidad en el lateral derecho debajo de las costillas
 - o pérdida de apetito
- **PREZCOBIX puede causar reacciones cutáneas o erupciones graves o potencialmente mortales.** Algunas veces, estas reacciones cutáneas o erupciones cutáneas pueden volverse graves y requerir tratamiento en un hospital. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta una erupción. **Deje de tomar PREZCOBIX** y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún cambio en la piel con los siguientes síntomas:
 - o fiebre
 - o cansancio
 - o dolor muscular o de articulaciones
 - o ampollas o lesiones en la piel
 - o lesiones o úlceras bucales
 - o ojos rojos o inflamados, como conjuntivitis
- **PREZCOBIX cuando se toma con otros determinados medicamentos puede causar problemas renales nuevos o empeorar los existentes, incluida insuficiencia renal.** Su proveedor de atención médica debería controlar los riñones antes de comenzar a tomar y mientras esté tomando 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 recetado que se usa con otros medicamentos para el VIH-1 para tratar la infección por el virus VIH-1 en adultos y niños con un peso mínimo de 88 libras (40 kg).

El VIH-1 es el virus que causa el síndrome de 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 88 libras (40 kg).

No tome PREZCOBIX con ningún medicamento que contenga:

- alfuzosina
- carbamazepina
- cisaprida
- colchicina, si tiene problemas renales o hepáticos
- dronedarona
- elbasvir y grazoprevier
- medicamentos que contengan cornezuelo:
 - dihidroergotamina
 - tartrato de ergotamina
 - metilergonovina
- ivabradina
- lomitapida
- lovastatina
- lurasidona
- midazolam, cuando se administra por vía oral
- naloxegol
- fenobarbital
- fenitoína
- pimozida
- ranolazina
- rifampina
- sildenafilo, cuando se utiliza para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (PAH)
- simvastatina
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- triazolam

Se pueden producir problemas graves si toma cualquiera de estos medicamentos con PREZCOBIX.

Antes de tomar PREZCOBIX, informe a su proveedor de atención médica todas sus afecciones médicas, incluido si:

- tiene problemas hepáticos, incluso hepatitis B o C
- tiene problemas renales
- es alérgico a las sulfonamidas
- tiene diabetes
- tiene hemofilia
- está embarazada o planea quedar embarazada
 - Se desconoce si el PREZCOBIX dañará al bebé por nacer.
 - PREZCOBIX no debe usarse durante el embarazo porque los niveles de PREZCOBIX en sangre pueden ser más bajos durante el embarazo y es posible que no controlen su VIH-1.
 - Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada durante el tratamiento con PREZCOBIX.
 - Su proveedor de atención médica le recetará otros medicamentos si queda embarazada mientras está tomando PREZCOBIX.
 - **Los métodos anticonceptivos hormonales, como inyecciones, anillos o implantes vaginales, parches anticonceptivos y algunas píldoras anticonceptivas, pueden no funcionar durante el tratamiento con PREZCOBIX.** Consulte con su proveedor de atención médica cuáles son los métodos anticonceptivos que puede usar durante su tratamiento con PREZCOBIX.
 - **Registro de exposición durante el embarazo:** Existe un registro de embarazo para las mujeres que toman medicamentos para el VIH-1 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 planea amamantar. No amamante si está tomando PREZCOBIX.
 - No debe amamantar si tiene VIH-1 debido a la posibilidad de transmitirle el VIH-1 a su bebé.
 - Se desconoce si PREZCOBIX puede pasar a la leche materna.
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé.

Informe al proveedor de atención médica sobre 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. **Realice una lista de sus medicamentos para mostrarles al proveedor de atención médica y al farmacéutico.**

- Puede pedirle 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 a su proveedor de atención médica.** Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar PREZCOBIX con otros medicamentos.

¿Cómo debería tomar el PREZCOBIX?

- Tome PREZCOBIX exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- No modifique la dosis ni deje de tomar PREZCOBIX sin hablar antes con su proveedor de atención médica.
- Tome PREZCOBIX 1 vez al día con la comida.
- No olvide tomar la dosis de PREZCOBIX.
- Si toma demasiado PREZCOBIX, llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PREZCOBIX?

PREZCOBIX puede causar efectos secundarios graves, como:

- Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre PREZCOBIX?**"
- **Diabetes y azúcar alta en la sangre (hiperglucemia).** Algunas personas que toman inhibidores de la proteasa, como el PREZCOBIX, pueden tener un nivel elevado de azúcar, desarrollar diabetes o, en caso de que tengan diabetes, esta puede empeorar. Informe a su proveedor de atención médica si observa un aumento en la sed o si orina frecuentemente cuando toma PREZCOBIX.
- Pueden ocurrir **cambios en la grasa corporal** en las personas que toman medicamentos para el VIH-1. Los cambios pueden incluir un aumento en la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), las mamas y alrededor de la parte media del cuerpo (el tronco). También puede ocurrir pérdida de grasa en las piernas, los brazos y el rostro. Se desconoce la causa y los efectos médicos a largo plazo de estas afecciones.
- Pueden ocurrir **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunológica)** 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 a su proveedor de atención médica de inmediato si comienza a tener nuevos síntomas después de empezar a tomar los medicamentos para el VIH-1.
- **Aumento del sangrado en las personas con hemofilia.** Algunas personas con hemofilia experimentan un aumento del sangrado con los inhibidores de la proteasa, incluido PREZCOBIX.

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

- o diarrea
- o náuseas
- o erupción
- o dolor de cabeza
- o dolor en el área del estómago (abdominal)
- o vómitos

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

¿Cómo debería almacenar PREZCOBIX?

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

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

Información general sobre el uso seguro y efectivo 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 a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre PREZCOBIX que se redactó para profesionales médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de PREZCOBIX?

Principios activos: darunavir y cobicistat

Componentes inactivos: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, estereato de magnesio y celulosa microcristalina silicificada. Los comprimidos están recubiertos con un material que contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, glicol de polietileno, alcohol polivinilo (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

Fabricado por: Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Fabricado para: Janssen Therapeutics, División de Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© 2015 Janssen Pharmaceutical Companies

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