

PREZCOBIX®

(darunavir y cobicistat) en comprimidos, para uso oral

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar PREZCOBIX® de manera segura y eficaz. Consulte la información completa para la prescripción de PREZCOBIX.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos, para uso oral

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2015

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Contraindicaciones (4)	09/2016
Advertencias y precauciones	
Riesgo de reacciones adversas graves debido a interacciones farmacológicas (5.5)	09/2016

INDICACIONES Y USO

PREZCOBIX es una combinación de dos fármacos; darunavir, un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) y cobicistat, un inhibidor de CYP3A; y está indicado para el tratamiento de una infección por VIH-1 en pacientes adultos (1).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación recomendada: Tomar un comprimido una vez al día con alimentos (2).

FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

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

CONTRAINDICACIONES

Coadministración con determinados fármacos para la cual las concentraciones plasmáticas alteradas se asocian con eventos graves y/o potencialmente mortales o pérdida del efecto terapéutico (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Con PREZCOBIX puede aparecer hepatitis inducida farmacológicamente (p. ej., hepatitis aguda, hepatitis citolítica), lesión hepática, incluidas algunas fatalidades. Monitoree la función hepática antes y durante la terapia, especialmente en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis o en pacientes que tienen aumentos de las transaminasas previos al tratamiento (5.1, 6).
- Con PREZCOBIX pueden aparecer reacciones cutáneas que van de leves a severas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, una erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda. Interrumpa el tratamiento si se desarrolla una reacción severa (5.2, 6).

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

- Evalúe la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento (5.3).
- Cuando PREZCOBIX se usa en combinación con un régimen que contiene tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), se han informado casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (5.4).
- Cuando se usa con tenofovir DF: Evalúe la glucosa en orina y la proteína en orina en el inicio y monitoree la depuración de creatinina, la glucosa en orina y la proteína en orina. Monitoree el fósforo en suero en pacientes con deterioro renal o riesgo de tenerlo (5.4).
- PREZCOBIX no se recomienda en combinación con otros fármacos antirretrovirales que requieren estimulación farmacocinética (5.6).
- Monitoree en pacientes con una alergia conocida a la sulfonamida (5.7).
- Los pacientes que reciben PREZCOBIX pueden desarrollar diabetes mellitus/hiperglucemia (5.8), o se pueden producir apariciones nuevas de estas afecciones, redistribución/acumulación de grasa corporal (5.9) y síndrome de reconstitución inmunitaria (5.10).
- Los pacientes con hemofilia pueden desarrollar un aumento de eventos de sangrado (5.11).

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes al darunavir, un componente de PREZCOBIX (incidencia mayor o equivalente al 5 %) de al menos una gravedad moderada (mayor o equivalente al grado 2) fueron diarrea, náuseas, erupción, dolor de cabeza, dolor abdominal y vómitos (6).

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Products, LP al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: Úselo durante el embarazo únicamente si el beneficio posible justifica el riesgo posible (8.1).
- Lactancia: Se debe indicar a las mujeres infectadas con el VIH-1 que no amamenten debido al potencial de transmisión de VIH (8.2).

Consulte la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para pacientes aprobado por la FDA en la Sección 17.

Revisado: 06/2017

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosificación recomendada
- 2.2 Análisis antes del inicio del tratamiento con PREZCOBIX
- 2.3 Deterioro renal
- 2.4 Deterioro hepático

3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hepatotoxicidad
- 5.2 Reacciones cutáneas severas
- 5.3 Efectos de la creatinina en suero
- 5.4 Aparición nueva o empeoramiento del deterioro renal cuando se usa con tenofovir disoproxil fumarato
- 5.5 Riesgo de reacciones adversas graves o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas
- 5.6 Antirretrovirales no recomendados
- 5.7 Alergia a la sulfa
- 5.8 Diabetes mellitus/hiperglucemia
- 5.9 Redistribución de la grasa
- 5.10 Síndrome de reconstitución inmunitaria
- 5.11 Hemofilia

6 REACCIONES ADVERSAS

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Potencial de PREZCOBIX para afectar otros fármacos
- 7.2 Potencial de otros fármacos para afectar PREZCOBIX
- 7.3 Interacciones farmacológicas posiblemente significativas
- 7.4 Fármacos con interacciones clínicamente significativas con PREZCOBIX

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro hepático
- 8.7 Deterioro renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

PREZCOBIX® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos con y sin tratamiento previo sin ninguna sustitución asociada a la resistencia de darunavir (V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación recomendada

PREZCOBIX es un producto de combinación de dosis fija que contiene 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. En adultos con y sin tratamiento previo sin ninguna sustitución asociada a la resistencia de darunavir, la dosificación recomendada de PREZCOBIX es un comprimido por día, por vía oral, con alimentos. Administre PREZCOBIX junto con otros agentes antirretrovirales.

2.2 Análisis antes del inicio del tratamiento con PREZCOBIX

Análisis de genotipificación de VIH

Un análisis de genotipificación de VIH se recomienda para pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral. Sin embargo, cuando el análisis de genotipificación de VIH no es posible, puede usarse PREZCOBIX en pacientes que no recibieron previamente inhibidores de la proteasa, pero no se recomienda en pacientes que recibieron inhibidores de la proteasa.

Depuración de creatinina

Antes de iniciar PREZCOBIX, evalúe la depuración de creatinina estimada dado que el cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal real [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]. Cuando coadministra PREZCOBIX con tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), evalúe la depuración de creatinina estimada, la glucosa en orina y la proteína en orina en el inicio [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

2.3 Deterioro renal

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

2.4 Deterioro hepático

PREZCOBIX no está recomendado para usar en pacientes con deterioro hepático severo [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)].

3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

PREZCOBIX se suministra como comprimidos recubiertos, ovalados, color rosa, que contienen etanolato de darunavir equivalente a 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. Cada comprimido lleva impreso un "800" en un lado y "TG" en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

PREZCOBIX está contraindicado con los siguientes fármacos (consulte la Tabla 1) debido al potencial de eventos graves y/o potencialmente mortales o pérdida de efecto terapéutico [consulte Interacciones farmacológicas (7.3), Tabla 2].

Tabla 1: Fármacos que están contraindicados con PREZCOBIX

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con PREZCOBIX	Comentario clínico
Antagonista del receptor adrenérgico alfa 1	alfuzosina	Potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales como hipotensión.
Antianginoso	ranolazina	Potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales.
Antiarrítmico	dronedarona	Potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas.
Anticonvulsivos	carbamacepina, fenobarbital, fenitoína	Potencial de concentraciones plasmáticas reducidas de darunavir, que puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Antigota	colchicina	Contraindicado en pacientes con deterioro renal y/o hepático debido al potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales.

Tabla 1: Fármacos que están contraindicados con PREZCOBIX (continuación)

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con PREZCOBIX	Comentario clínico
Antimicrobacteriano	rifampina	Potencial de concentraciones plasmáticas reducidas de darunavir, que puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Antipsicóticos	lurasidona	Potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales.
	pimozida	Potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas.
Derivados del cornezuelo	dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	Potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales como toxicidad ergotamina aguda caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agente que actúa sobre la motilidad gastrointestinal (GI)	cisaprida	Potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas.
Producto herbario	hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Potencial de concentraciones plasmáticas reducidas de darunavir, que puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Antiviral de acción directa contra la hepatitis C	elbasvir/ grazoprevir	Potencial de mayor riesgo de aumento de alanina transaminasa (ALT).
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	lovastatina, simvastatina	Potencial de reacciones graves como miopatía que incluye rabdomiolisis (consulte la Tabla 2 para conocer las recomendaciones de dosificación para ciertos otros inhibidores de la reductasa de HMG-CoA).
Inhibidor de PDE-5	sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	Potencial de reacciones adversas asociadas al sildenafil (que incluyen alteraciones visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope).
Sedantes/hipnóticos	midazolam administrado por vía oral, triazolam	Potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales como sedación mayor o prolongada o depresión respiratoria. Triazolam y midazolam de administración oral son ampliamente metabolizados por CYP3A. La administración conjunta de triazolam o midazolam de administración oral con PREZCOBIX puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hepatotxicidad

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (N=3063), en el cual se coadministró darunavir con ritonavir 100 mg una vez o dos veces al día, se informó hepatitis inducida farmacológicamente (p. ej., hepatitis aguda, hepatitis citolítica) en el 0.5 % de los sujetos. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis B o C activa crónica, tienen un mayor riesgo de anomalías en la función hepática, que incluyen reacciones adversas hepáticas severas.

También se han informado casos posteriores a la comercialización de lesión hepática, incluidas algunas fatalidades, con darunavir coadministrado con ritonavir. Por lo general, esto ha tenido lugar en pacientes con enfermedad de VIH-1 avanzada que toman múltiples medicamentos concomitantes, tienen comorbilidades incluida una coinfección por hepatitis B o C y/o desarrollan un síndrome de reconstitución inmunitaria. No se ha establecido una relación causal con el darunavir coadministrado con ritonavir.

Se deben realizar análisis de laboratorio adecuados antes de iniciar la terapia con PREZCOBIX y se debe monitorear a los pacientes durante el tratamiento. Un monitoreo del aumento de AST/ALT debe considerarse en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis o en pacientes que tienen aumentos de transaminasas previos al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con PREZCOBIX.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

La evidencia de aparición nueva o empeoramiento de disfunción hepática (incluido un aumento clínicamente significativo de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes con PREZCOBIX debe incitar a considerar una interrupción o suspensión del tratamiento.

5.2 Reacciones cutáneas severas

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (n=3063), en el que se coadministró darunavir con ritonavir 100 mg una o dos veces al día, se informaron reacciones cutáneas severas, acompañadas de fiebre y/o aumentos de transaminasas en algunos casos, en el 0.4 % de los sujetos. El síndrome de Stevens-Johnson se informó con poca frecuencia (menos del 0.1 %) durante el programa de desarrollo clínico. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se ha informado necrólisis epidérmica tóxica, erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantemosa generalizada aguda. Interrumpa de inmediato PREZCOBIX si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas. Estos pueden incluir, entre otros, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

También se informó erupción leve a moderada que tuvo lugar dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con una dosificación continua.

5.3 Efectos de la creatinina en suero

El cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal real. Este efecto debe considerarse cuando se interpretan cambios en la depuración de creatinina estimada en pacientes que inician el PREZCOBIX, especialmente en pacientes con afecciones médicas o que reciben fármacos que necesitan un monitoreo con la depuración de creatinina estimada.

Antes de iniciar la terapia con PREZCOBIX, evalúe la depuración de creatinina estimada [consulte *Dosificación y Administración* (2.2)]. Las recomendaciones de dosificación no están disponibles para fármacos que requieren ajustes de dosificación en pacientes tratados con PREZCOBIX con deterioro renal [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.3) y *Farmacología clínica* (12.2)]. Considere la posibilidad de medicamentos alternativos que no requieren ajustes de dosificación en pacientes con deterioro renal.

Si bien el cobicistat puede causar aumentos modestos en la creatinina sérica y disminuciones modestas en la depuración de creatinina estimada sin afectar la función glomerular renal, los pacientes que experimentan un aumento confirmado en la creatinina sérica mayor que 0.4 mg/dl desde el inicio deben ser monitoreados de cerca para determinar su seguridad renal.

5.4 Aparición nueva o empeoramiento de deterioro renal cuando se usa con tenofovir disoproxil fumarato

Se ha informado un deterioro renal, incluidos los casos de insuficiencia renal aguda y el síndrome de Fanconi, cuando el cobicistat, un componente de PREZCOBIX, se usó en un régimen antirretroviral que contenía tenofovir DF. La coadministración de PREZCOBIX y tenofovir DF no se recomienda en pacientes que tienen una depuración de creatinina estimada por debajo de 70 ml/min [consulte *Dosificación y Administración* (2.3)].

- Documente la glucosa en orina y la proteína en orina en el inicio [consulte *Dosificación y Administración* (2.2)] y realice un monitoreo de rutina de la depuración de creatinina estimada, la glucosa en orina y la proteína en orina durante el tratamiento cuando se usa PREZCOBIX con tenofovir DF. Mida el fósforo en suero en pacientes con deterioro renal o riesgo de tenerlo cuando se usa con tenofovir DF.
- No se recomienda la coadministración de PREZCOBIX y tenofovir DF en combinación con el concomitante o uso reciente de un agente nefrotóxico.

Consulte la información de prescripción completa 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 de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben PREZCOBIX puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP3A. El inicio de medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de PREZCOBIX, respectivamente.

Un aumento de las concentraciones puede provocar:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, que posiblemente dan lugar a eventos severos, con riesgo de muerte o mortales a causa de mayores exposiciones de medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas a causa de mayores exposiciones de PREZCOBIX.

Una disminución de las concentraciones antirretrovirales puede provocar:

- Pérdida del efecto terapéutico de PREZCOBIX y posible desarrollo de resistencia.

Consulte la Tabla 2 para conocer los pasos para prevenir o manejar estas interacciones farmacológicas significativas posibles y conocidas, incluidas las recomendaciones de dosificación. Considere la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con PREZCOBIX, revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con PREZCOBIX y controle para detectar reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes [consulte *Contraindicaciones* (4) e *Interacciones farmacológicas* (7)].

Cuando se usa con medicamentos concomitantes, el PREZCOBIX puede provocar interacciones farmacológicas diferentes a las observadas o previstas con darunavir coadministrado con ritonavir. Los mecanismos complejos o

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

desconocidos de interacciones farmacológicas evitan la extrapolación de interacciones farmacológicas con darunavir coadministrado con ritonavir para ciertas interacciones de PREZCOBIX [consulte *Interacciones farmacológicas* (7) y *Farmacología clínica* (12.3)].

5.6 Antirretrovirales no recomendados

PREZCOBIX no está recomendado en combinación con otros fármacos antirretrovirales que requieren estimulación farmacocinética (es decir, otro inhibidor de proteasa o elvitegravir) dado que no se han establecido recomendaciones de dosificación para dichas combinaciones y la coadministración puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de los agentes antirretrovirales, lo que lleva a una pérdida del efecto terapéutico y un desarrollo de resistencia.

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

5.7 Alergia a la sulfá

El darunavir contiene una fracción de sulfonamida. Monitoree a los pacientes con una alergia conocida a la sulfonamida después de iniciar el PREZCOBIX. En estudios clínicos con darunavir coadministrado con ritonavir, la incidencia y severidad de la erupción fueron similares en sujetos con o sin antecedentes de alergia a la sulfonamida.

5.8 Diabetes mellitus/hiperglucemia

Se ha documentado aparición nueva de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes infectados por VIH que recibieron terapia con inhibidor de la proteasa (protease inhibitor, PI) de VIH. Algunos pacientes necesitaron comenzar a utilizar o ajustar las dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estas reacciones. En algunos casos, se ha registrado cetoacidosis diabética. En algunos casos la hiperglucemia persistió en aquellos pacientes que suspendieron la terapia con PI. Dado que estas reacciones han sido informadas de manera voluntaria durante la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones de la frecuencia, ni establecer relaciones causales entre la terapia con PI de VIH y estas reacciones.

5.9 Redistribución de la grasa

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), atrofia periférica, atrofia facial, aumento de mama y "aspecto cushingoid", en pacientes que recibieron una terapia antirretroviral. Actualmente se desconocen los mecanismos y las consecuencias a largo plazo de estas reacciones. No se ha establecido una relación causal.

5.10 Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se ha informado la presencia del síndrome de reconstitución inmunitaria 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 infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [Pneumocystis jirovecii pneumonia, PCP] o tuberculosis), que pueden requerir evaluaciones adicionales y tratamiento.

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

5.11 Hemofilia

Ha habido informes de aumento de sangrado, incluidos hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con PI de VIH. En algunos pacientes se administró adicionalmente factor VIII. En más de la mitad de los casos informados, se continuó con el tratamiento con PI de VIH o se reintrodujo si se había interrumpido el tratamiento. No se ha establecido una relación causal entre la terapia con PI y estos episodios.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Hepatotoxicidad [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Reacciones cutáneas severas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Efectos en la creatinina sérica [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Aparición nueva o empeoramiento de deterioro renal cuando se usa con tenofovir disoproxil fumarato [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones altamente variables, la frecuencia de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un fármaco no se puede comparar directamente con la frecuencia observada en ensayos clínicos de otro fármaco y puede no reflejar la frecuencia observada en la práctica clínica.

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir, en el que se coadministró darunavir con ritonavir 100 mg una o dos veces al día, las reacciones adversas clínicas más frecuentes (incidencia mayor o equivalente al 5 %) de una intensidad al menos moderada (mayor o equivalente al grado 2) fueron diarrea, náuseas, erupción, dolor de cabeza, dolor abdominal y vómitos. Consulte la información de prescripción completa de darunavir para obtener información adicional sobre reacciones adversas informadas con el darunavir coadministrado con ritonavir. Consulte la información de prescripción completa de cobicistat para obtener información del ensayo clínico sobre reacciones adversas informadas con el cobicistat.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

Se realizó un ensayo clínico de un solo grupo, con darunavir y cobicistat administrados como entidades únicas en 313 sujetos infectados por el VIH. Las reacciones adversas evaluadas hasta la Semana 24 no difirieron sustancialmente de aquellas informadas en ensayos clínicos con darunavir coadministrado con ritonavir.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Consulte la información de prescripción completa de darunavir para obtener información posterior a la comercialización.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Potencial de PREZCOBIX para afectar otros fármacos

El darunavir coadministrado con cobicistat es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. El cobicistat inhibe los siguientes transportadores: P-glucoproteína (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, la coadministración de PREZCOBIX con fármacos que son principalmente metabolizados por CYP3A y/o CYP2D6 o son sustratos de P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 o OATP1B3, puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y puede asociarse a eventos adversos (consulte la Tabla 2).

7.2 Potencial de otros fármacos para afectar PREZCOBIX

El darunavir es metabolizado por CYP3A. El cobicistat es metabolizado por CYP3A y, en una menor medida, por CYP2D6. Se espera que la coadministración de PREZCOBIX y fármacos que inducen la actividad de CYP3A aumente la depuración de darunavir y cobicistat, lo que da lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat, que puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico y un desarrollo de resistencia. La coadministración de PREZCOBIX y otros fármacos que inhiben CYP3A puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat (consulte la Tabla 2).

7.3 Interacciones farmacológicas posiblemente significativas

La Tabla 2 brinda recomendaciones de dosificación para las interacciones clínicamente relevantes previstas con PREZCOBIX. Estas recomendaciones están basadas ya sea en ensayos de interacción farmacológica o en interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y los posibles eventos adversos graves o la pérdida de eficacia. No se han realizado ensayos de interacción farmacológica con PREZCOBIX o con darunavir coadministrado con cobicistat como entidades únicas. Se han realizado ensayos de interacción farmacológica con darunavir coadministrado con ritonavir o con cobicistat solo.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente significativas: Pueden recomendarse alteraciones en la dosis o régimen en función de los ensayos de interacción farmacológica o la interacción prevista (consulte Contraindicaciones (4) para obtener una lista completa de fármacos contraindicados)		
Clase de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales para el VIH-1: Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI)		
didanosina	↔ darunavir ↔ cobicistat ↔ didanosina	La didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de PREZCOBIX (administrado con alimentos).
Agentes antivirales para el VIH-1: Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI)		
efavirenz	↓ cobicistat ↓ darunavir	La coadministración con efavirenz no se recomienda dado que puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al darunavir.
etravirina	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	La coadministración con etravirina no se recomienda dado que puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al darunavir.
nevirapina	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	La coadministración con nevirapina no se recomienda dado que puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al darunavir.
Agentes antivirales para el VIH-1: Antagonistas del correceptor CCR5		
maraviroc	↑ maraviroc	El maraviroc es un sustrato de CYP3A. Cuando se coadministra con PREZCOBIX, los pacientes deben recibir maraviroc 150 mg dos veces al día.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente significativas: Pueden recomendarse alteraciones en la dosis o régimen en función de los ensayos de interacción farmacológica o la interacción prevista (consulte Contraindicaciones (4) para obtener una lista de fármacos contraindicados) (continuación)

Clase de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Otros agentes		
Antiarrítmicos:		
p. ej., amiodarona, disopiramida, flecaína, lidocaína (sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	Para antiarrítmicos contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)]. Se recomienda un monitoreo clínico después de la coadministración con antiarrítmicos.
digoxina	↑ digoxina	Cuando se coadministran con digoxina, ajuste la dosis de digoxina y monitoree las concentraciones de digoxina.
Antibacterianos: claritromicina, eritromicina, telitromicina	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antibacteriano	Considere antibióticos alternativos con el uso concomitante de PREZCOBIX.
Agentes anticancerosos: dasatinib, nilotinib	↑ agente anticanceroso	Puede ser necesaria una disminución de la dosis o un ajuste del intervalo de la dosis de dasatinib o nilotinib cuando se coadministra con PREZCOBIX. Consulte la información sobre la prescripción de dasatinib y nilotinib para obtener instrucciones de dosificación.
vinblastina, vincristina		Para la vincristina y vinblastina, considere la interrupción temporal del tratamiento con antirretrovirales que contengan cobicistat en los pacientes que presenten efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales importantes cuando PREZCOBIX se administra de manera concurrente con la vincristina o vinblastina. Si el tratamiento con antirretrovirales debe interrumpirse por un período prolongado de tiempo, considere iniciar un tratamiento revisado que no incluya un inhibidor de CYP3A o de la glicoproteína P.
Anticoagulantes: apixabán	↑ anticoagulante	El uso concomitante de apexabán no se recomienda.
dabigatrán etexilato		El uso concomitante con dabigatrán etexilato no se recomienda en grupos de deterioro renal específicos (según la indicación). Consulte la información de prescripción de dabigatrán para EE. UU. para obtener recomendaciones específicas.
rivaroxabán		La coadministración de rivaroxabán no se recomienda.
warfarina	warfarina: efecto desconocido	Monitoree el cociente internacional normalizado (international normalized ratio, INR) cuando se coadministra con warfarina.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente significativas: Pueden recomendarse alteraciones en la dosis o régimen en función de los ensayos de interacción farmacológica o la interacción prevista (consulte Contraindicaciones (4) para obtener una lista de fármacos contraindicados) (continuación)

Clase de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Anticonvulsivos: Anticonvulsivos con efectos de inducción de CYP3A que NO están contraindicados: p. ej., eslicarbasepina, oxcarbacepina Anticonvulsivos que son metabolizados por CYP3A: p. ej., clonazepam	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido ↑ clonazepam	Para anticonvulsivos contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)]. Considere una terapia antirretroviral o anticonvulsiva alternativa para evitar posibles cambios en las exposiciones. Si la coadministración es necesaria, controle para detectar pérdida o falta de respuesta virológica. Se recomienda una monitorización clínica de anticonvulsivos.
Antidepresivos: <u>Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI):</u> p. ej., paroxetina, sertralina <u>Antidepresivos tricíclicos (tricyclic antidepressants, TCA):</u> p. ej., amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina Otros antidepresivos: trazodona	SSRI: efectos desconocidos ↑ TCA ↑ trazodona	Quando se coadministra con SSRI, TCA o trazodona, se recomienda una titulación cuidadosa de la dosis del antidepresivo para llegar al efecto deseado, lo que incluye usar la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible y monitorear la respuesta al antidepresivo.
Antimicóticos: itraconazol, ketoconazol, posaconazol voriconazol	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ itraconazol ↑ ketoconazol ↔ posaconazol (no estudiado) voriconazol: efectos desconocidos	Controle para detectar el aumento de reacciones adversas al darunavir o cobicistat. No hay recomendaciones de dosificación específicas disponibles con la coadministración con itraconazol o ketoconazol. Controle para detectar el aumento de reacciones adversas al itraconazol o ketoconazol. La coadministración con voriconazol no se recomienda a menos que la evaluación de beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente significativas: Pueden recomendarse alteraciones en la dosis o régimen en función de los ensayos de interacción farmacológica o la interacción prevista (consulte Contraindicaciones (4) para obtener una lista de fármacos contraindicados) (continuación)

Clase de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Antigota: colchicina	↑ colchicina	La coadministración con colchicina está contraindicada en pacientes con deterioro renal o hepático [consulte Contraindicaciones (4)]. <u>Para pacientes con deterioro renal o hepático:</u> • Tratamiento de los ataques de gota - coadministración de colchicina: 0.6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguido de 0.3 mg (medio comprimido) 1 hora después. El curso de tratamiento debe repetirse no antes de 3 días. • Profilaxis de los ataques de gota - coadministración de colchicina: Si el régimen original era de 0.6 mg dos veces al día, se deberá ajustar a 0.3 mg una vez al día. Si el régimen original era de 0.6 mg una vez al día, se deberá ajustar a 0.3 mg una vez al día en días alternos. • Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) - coadministración de colchicina: Dosis diaria máxima de 0.6 mg (se puede administrar 0.3 mg dos veces al día).
Antimaláricos: arteméter/lumefantrina	arteméter: efecto desconocido lumefantrina: efecto desconocido	Controle para detectar una posible disminución de la eficacia antimalárica o una posible prolongación del QT.
Antimicobacterianos: rifabutina rifapentina	↑ rifabutina cobicistat: efectos desconocidos darunavir: efectos desconocidos ↓ darunavir	Para antimicobacterianos contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)]. Quando se usan en combinación con PREZCOBIX, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg en días alternos. Controle para detectar las reacciones adversas asociadas a rifabutina, que incluyen neutropenia y uveítis. La coadministración de rifapentina no se recomienda.
Antipsicóticos: p. ej., perfenazina, risperidona, tioridazina quetiapina	↑ antipsicótico ↑ quetiapina	Para antipsicóticos contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)]. Una disminución en la dosis de antipsicóticos que son metabolizados por CYP3A o CYP2D6 puede ser necesaria cuando se coadministra con PREZCOBIX. <u>Inicio del tratamiento con PREZCOBIX en pacientes que reciben quetiapina:</u> Considere una terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en la exposición a la quetiapina. Si es necesaria la coadministración, reduzca la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y controle para detectar si hay reacciones adversas asociadas con la quetiapina. Consulte la información de prescripción de la quetiapina para conocer las recomendaciones sobre el monitoreo de las reacciones adversas. <u>Inicio del tratamiento con quetiapina en pacientes que reciben PREZCOBIX:</u> Consulte la información de prescripción de la quetiapina para conocer la dosis inicial y la titulación de la dosis de quetiapina.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente significativas: Pueden recomendarse alteraciones en la dosis o régimen en función de los ensayos de interacción farmacológica o la interacción prevista (consulte Contraindicaciones (4)) para obtener una lista de fármacos contraindicados) (continuación)		
Clase de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o del fármaco concomitante	Comentario clínico
β-bloqueadores: p. ej., carvedilol, metoprolol, timolol	↑ beta-bloqueadores	Se recomienda un monitoreo clínico para la coadministración con beta-bloqueadores que son metabolizados por CYP2D6.
Bloqueadores de canales de calcio: p. ej., amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamilo	↑ bloqueadores de canales de calcio	Se recomienda un monitoreo clínico para la coadministración con bloqueadores de canales de calcio metabolizados por CYP3A.
Corticosteroides sistémicas/inhalados/nasales/oférmicos: p. ej., betametasona budesonida ciclesonida dexametasona metilprednisolona de fluticasona mometasona prednisona triamcinolona	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ corticosteroides	La coadministración con dexametasona sistémica u otros corticosteroides sistémicos que inducen CYP3A puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al PREZCOBIX. Considere corticosteroides alternativos. La coadministración con corticosteroides cuyas exposiciones aumentan significativamente mediante inhibidores de CYP3A potentes puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Deben considerarse corticosteroides alternativos, que incluyan beclometasona y prednisona (para los cuales la PK y/o PD se ven menos afectadas por inhibidores de CYP3A potentes en relación con otros esteroides), especialmente para el uso a largo plazo.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentán	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentán	<u>Inicio del tratamiento con bosentán en pacientes que reciben PREZCOBIX:</u> En los pacientes que han estado recibiendo PREZCOBIX durante al menos 10 días, empiece bosentán con una dosis de 62.5 mg una vez al día o en días alternos en función de la tolerabilidad individual. <u>Inicio del tratamiento con PREZCOBIX en pacientes que reciben bosentán:</u> Interrumpa el tratamiento de bosentán al menos 36 horas antes del inicio del tratamiento con PREZCOBIX. Al menos 10 días después del inicio del tratamiento con PREZCOBIX, reanude la dosis de 62.5 mg una vez al día de bosentán o en días alternos en función de la tolerabilidad individual. <u>Cambiar de darunavir coadministrado con ritonavir a PREZCOBIX en pacientes que reciben bosentán:</u> Mantener la dosis de bosentán.
Virus de la hepatitis C (VHC): Antivirales de acción directa: simeprevir	darunavir: efectos desconocidos ↑ simeprevir	Para antivirales de acción directa para el VHC contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)]. No hay datos de interacciones farmacológicas disponibles. La coadministración de simeprevir no se recomienda.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente significativas: Pueden recomendarse alteraciones en la dosis o régimen en función de los ensayos de interacción farmacológica o la interacción prevista (consulte Contraindicaciones (4)) para obtener una lista de fármacos contraindicados) (continuación)		
Clase de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: p. ej., atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ fluvastatina ↑ pravastatina ↑ rosuvastatina pitavastatina: efecto desconocido	Para inhibidores de la HMG-CoA reductasa contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)]. Para atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina y rosuvastatina, comience con la dosis recomendada más baja y ajuste mientras monitorea la seguridad.
Anticonceptivos hormonales: progestina/estrógeno	progestina: efectos desconocidos estrógeno: efectos desconocidos	No hay datos disponibles para hacer recomendaciones sobre la coadministración con anticonceptivos orales u otros hormonales. Deben considerarse métodos anticonceptivos adicionales o alternativos (no hormonales).
Inmunosupresores: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus Inmunosupresivos/neoplásicos: everolimus	↑ inmunosupresivos	Estos agentes inmunosupresores son metabolizados por CYP3A. Se recomienda un monitoreo farmacológico terapéutico con el uso concomitante. No se recomienda una coadministración de everolimus y PREZCOBIX.
Beta agonista inhalado: salmeterol	↑ salmeterol	La coadministración con salmeterol no se recomienda y puede provocar un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluidas la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Analgésicos narcóticos metabolizados por CYP3A: p. ej., fentanil, oxicodona tramadol	↑ fentanilo ↑ oxicodona ↑ tramadol	Se recomienda un monitoreo cuidadoso de efectos terapéuticos y reacciones adversas asociadas con los analgésicos narcóticos metabolizados por CYP3A (incluida una depresión respiratoria potencialmente mortal) con la coadministración. Una disminución de la dosis puede ser necesaria para tramadol con uso concomitante.
Analgesico narcótico para el tratamiento de dependencia de opioides: buprenorfina, buprenorfina/naloxona, metadona	buprenorfina o buprenorfina/naloxona: efectos desconocidos metadona: efectos desconocidos	<u>Inicio de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona en pacientes que toman PREZCOBIX:</u> Ajuste cuidadosamente la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona hasta alcanzar el efecto deseado; use la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible. <u>Inicio del tratamiento con PREZCOBIX en pacientes que toman buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona:</u> Puede ser necesario un ajuste de dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona. Monitoree los signos y síntomas clínicos.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente significativas: Pueden recomendarse alteraciones en la dosis o régimen en función de los ensayos de interacción farmacológica o la interacción prevista (consulte *Contraindicaciones (4)*) para obtener una lista de fármacos contraindicados) (continuación)

Clase de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Inhibidores de la fosfodiesterasa PDE-5: p. ej., avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ Inhibidores de la PDE-5	<p>La coadministración con avanafil no se recomienda dado que no se ha establecido un régimen de dosificación de avanafil seguro y efectivo.</p> <p>La coadministración con inhibidores de la PDE-5 puede provocar un aumento en las reacciones adversas asociadas al inhibidor de la PDE-5 que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo.</p> <p><u>Uso de los inhibidores de la PDE-5 para tratar la hipertensión arterial pulmonar (pulmonary arterial hypertension, PAH):</u> La coadministración con sildenafil está contraindicada [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>]. Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis cuando se usa tadalafil con PREZCOBIX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inicio del tratamiento con tadalafil en pacientes que reciben PREZCOBIX:</u> Para los pacientes que han recibido PREZCOBIX durante al menos una semana, empiece tadalafil con 20 mg una vez al día. Aumente a 40 mg una vez al día en función de la tolerabilidad individual. • <u>Inicio del tratamiento con PREZCOBIX en pacientes que reciben tadalafil:</u> Evite el uso de tadalafil durante el inicio del tratamiento con PREZCOBIX. Interrumpa tadalafil al menos 24 horas antes de comenzar PREZCOBIX. Al menos una semana después del inicio del tratamiento con PREZCOBIX, reanuda el tadalafil a 20 mg una vez al día. Aumente a 40 mg una vez al día en función de la tolerabilidad individual. • <u>Los pacientes que cambiaron de darunavir coadministrado con ritonavir a PREZCOBIX:</u> Mantenga la dosis de tadalafil. <p><u>Uso de los inhibidores del PDE-5 para la disfunción eréctil:</u> El sildenafil a una dosis única que no excede 25 mg en 48 horas, el vardenafil a una dosis única que no excede la dosis de 2.5 mg en 72 horas o el tadalafil a una dosis única que no excede la dosis de 10 mg en 72 horas puede usarse con un mayor monitoreo de las reacciones adversas asociadas a los inhibidores de la PDE-5.</p>

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente significativas: Pueden recomendarse alteraciones en la dosis o régimen en función de los ensayos de interacción farmacológica o la interacción prevista (consulte *Contraindicaciones (4)*) para obtener una lista de fármacos contraindicados) (continuación)

Clase de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Sedantes/hipnóticos: <u>metabolizados por CYP3A:</u> p. ej., buspirona, diazepam, estazolam, zolpidem midazolam administrado parenteralmente	↑ sedantes/hipnóticos	<p>Para sedantes/hipnóticos contraindicados, [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>].</p> <p>Con el uso concomitante, se recomienda una titulación con sedantes/hipnóticos metabolizados por CYP3A y se debe considerar una dosis más baja de los sedantes/hipnóticos con un monitoreo de más efectos o reacciones adversas o más prolongados.</p> <p>La coadministración de midazolam parenteral debe tener lugar en un entorno que garantice un monitoreo clínico exhaustivo y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse una reducción de la dosis para el midazolam parenteral, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</p>

7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con PREZCOBIX

No se prevén interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con el uso concomitante de darunavir y cobicistat con rilpivirina, dolutegravir, raltegravir, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI) distintos de la didanosina o medicamentos modificadores del ácido (antiácidos, antagonistas del receptor H₂, inhibidores de las bombas de protones).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición de embarazo

Hay un registro de exposición de embarazo que controla los desenlaces de embarazo en mujeres expuestas a PREZCOBIX durante un embarazo. Se recomienda a los proveedores de servicios de salud que registren a sus pacientes llamando al Registro de Embarazos de las Pacientes Tratadas con Antirretrovirales (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR), al 1-800-258-4263.

Resumen de riesgo

Hay datos insuficientes con PREZCOBIX en mujeres embarazadas a partir del APR para informar un riesgo de desenlaces de embarazos asociados con el fármaco. Los datos disponibles del APR no muestran ninguna diferencia en la tasa de defectos de nacimiento para darunavir en general en comparación con la tasa de defectos de nacimiento de base importantes en general del 2.7 % en la población de referencia estadounidense del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, MACDP) [consulte *Datos*]. El APR usa el MACDP como la población de referencia de los EE. UU. para defectos de nacimiento en la población en general. El MACDP evalúa mujeres y niños de un área geográfica limitada y no incluye desenlaces para los nacimientos que se produjeron 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 de los EE. UU. en general es del 15-20 %. Se desconoce el riesgo de base de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando los componentes de PREZCOBIX se administraron por separado en exposiciones de darunavir menores a 1 (ratones y conejos) y 3 veces (ratas), y en exposiciones de cobicistat 1.6 (ratas) y 3.8 (conejos) veces las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de estos componentes de PREZCOBIX [consulte *Datos*]. No se observó ningún efecto adverso en el desarrollo cuando el cobicistat se administró en ratas mediante la lactancia en exposiciones de cobicistat de hasta 1.2 veces la exposición humana a la dosis terapéutica recomendada.

Consideraciones clínicas

Ajustes de dosis durante el embarazo y el período posparto

No pueden hacerse recomendaciones de dosificación dado que la farmacocinética, seguridad y eficacia de PREZCOBIX no puede predecirse a partir de los estudios de otros regímenes que contiene darunavir en mujeres embarazadas.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

Datos

Datos en seres humanos

Darunavir: En función de informes prospectivos al APR de 615 nacimientos con vida después de la exposición a regímenes que contenían darunavir durante el embarazo (incluidos 385 expuestos en el primer trimestre y 230 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo ninguna diferencia en la tasa de defectos de nacimiento en general para darunavir en comparación con la tasa de base de defectos de nacimiento importantes en una población de referencia de EE. UU. del MACDP.

La prevalencia de defectos de nacimiento en nacimientos con vida fue del 2.6 % (IC del 95 %: 1.2 % a 4.7 %) con la exposición del primer trimestre a regímenes que contenían darunavir y 1.7 % (IC del 95 %: 0.5 % a 4.4 %) con la exposición del segundo/tercer trimestre a regímenes que contenían darunavir.

Cobicistat: Se han informado cantidades insuficientes de embarazos con exposición al cobicistat al APR para estimar la tasa de defectos de nacimiento.

Datos en animales

Darunavir: Estudios de reproducción realizados con darunavir no mostraron ninguna embriotoxicidad o teratogenicidad en ratones (dosis de hasta 1000 mg/kg desde el día de gestación (GD) 6-15 con darunavir solo) y ratas (dosis de hasta 1000 mg/kg desde el GD 7-19 en presencia o ausencia de ritonavir) así como en conejos (dosis de hasta 1000 mg/kg/día desde el GD 8-20 con darunavir solo). En estos estudios, las exposiciones de darunavir (basadas en el área bajo la curva [area under the curve, AUC]) fueron más altas en ratas (3 veces), mientras que ratones y conejos, las exposiciones fueron más bajas (menos de 1 vez) en comparación con aquellas obtenidas en humanos a la dosis clínica recomendada de darunavir coadministrado con ritonavir.

Cobicistat: El cobicistat se administró por vía oral a ratas preñadas a dosis de hasta 125 mg/kg/día el GD 6-17. Se observaron aumentos en las pérdidas posteriores a la implantación y disminuciones en el peso fetal a una dosis tóxica materna de 125 mg/kg/día. No se observaron malformaciones en dosis de hasta 125 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (AUC) a 50 mg/kg/día en hembras preñadas fueron 1.6 veces más altas que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de cobicistat.

En conejas preñadas, el cobicistat se administró por vía oral a dosis de hasta 100 mg/kg/día durante el GD 7-20. No se observaron efectos en la madre o embrión/feto a la dosis más alta de 100 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (AUC) a 100 mg/kg/día fueron 3.8 veces más altas que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de cobicistat.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal en ratas, el cobicistat se administró por vía oral a dosis de hasta 75 mg/kg desde el GD 6 hasta el día posnatal 20, 21 o 22. A dosis de 75 mg/kg/día, no se observó ninguna toxicidad materna ni de desarrollo. Las exposiciones sistémicas (AUC) a esta dosis fueron 1.2 veces más altas que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de cobicistat.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

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

No hay ningún dato sobre la presencia de darunavir o cobicistat en la leche materna, los efectos en el bebé lactante o los efectos en la producción de leche. El darunavir y cobicistat se secretan en la leche de ratas lactantes [consulte Datos]. Debido al potencial de (1) transmisión de VIH (en bebés negativos para VIH), (2) resistencia viral en desarrollo (en bebés negativos para VIH), y (3) reacciones adversas graves en bebés lactantes, se debe indicar a las madre no amamantar si están recibiendo PREZCOBIX.

Datos

Datos en animales

Darunavir: Estudios en ratas (con darunavir solo o con ritonavir) han demostrado que el darunavir se secreta en la leche. En el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso corporal de las crías debido a la exposición de las crías a sustancias farmacológicas a través de la leche. Las exposiciones plasmáticas maternas máximas alcanzadas con darunavir (hasta 1000 mg/kg con ritonavir) fueron aproximadamente del 50 % de las obtenidas en humanos a la dosis clínica recomendada de darunavir con ritonavir.

Cobicistat: Durante el estudio de toxicología del desarrollo pre/posnatal en dosis de hasta 75 mg/kg/día, la relación media leche-plasma de cobicistat de hasta 1.9 se midió 2 horas después de la administración en ratas el día 10 de lactancia.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de PREZCOBIX en pacientes pediátricos menores de 18 años. Darunavir, un componente de PREZCOBIX, no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 3 años debido a la toxicidad y mortalidad observadas en ratas jóvenes que recibieron darunavir.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Darunavir: En un estudio de toxicidad juvenil en el que las ratas recibieron directamente darunavir (hasta 1000 mg/kg), se produjeron muertes desde el día posnatal 5 en los niveles de exposición plasmática que van de 0.1 a 1.0 de los niveles de exposición en humanos. En un estudio de toxicología en ratas de 4 semanas, en el que la administración de la dosis comenzó el día posnatal 23 (el equivalente a 2 a 3 años de edad para humanos), no se observaron muertes con una exposición plasmática (en combinación con ritonavir) 2 veces los niveles de exposición plasmática en humanos.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de PREZCOBIX no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de una edad de 65 años en adelante como para determinar si

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, se debe tener precaución al administrar y monitorear PREZCOBIX en pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, y de enfermedades concomitantes u otra terapia farmacológica [consulte Farmacología clínica (12.3)].

8.6 Deterioro hepático

No se realizaron ensayos clínicos con darunavir coadministrado con cobicistat en sujetos con deterioro hepático, y no se ha evaluado el efecto de un deterioro hepático en la exposición de darunavir cuando se coadministra con cobicistat. En función de las recomendaciones de darunavir coadministrado con ritonavir, no es necesario un ajuste de dosis para pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No hay datos de farmacocinética o seguridad disponibles respecto al uso de darunavir en sujetos con un deterioro hepático severo. Por lo tanto, PREZCOBIX no está recomendado para el uso en pacientes con deterioro hepático severo [consulte Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Deterioro renal

No se realizó un ensayo de deterioro renal para el darunavir coadministrado con cobicistat [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Se ha demostrado que el cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada sin afectar la función glomerular renal real. No hay recomendaciones de dosificación disponibles para los fármacos que requieren un ajuste de dosis para el deterioro renal cuando se usa en combinación con PREZCOBIX [consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.2)].

10 SOBREDOSIS

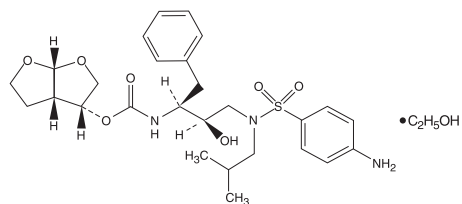
La experiencia en humanos de sobredosis aguda con PREZCOBIX es limitada. No hay un antídoto específico disponible para la sobredosis con PREZCOBIX. El tratamiento de las sobredosis con PREZCOBIX consiste en medidas de apoyo generales, inclusive el control de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Dado que darunavir y cobicistat tienen una alta unión a proteínas, no es probable que un procedimiento de diálisis resulte beneficioso para eliminar una cantidad significativa de la sustancia activa.

11 DESCRIPCIÓN

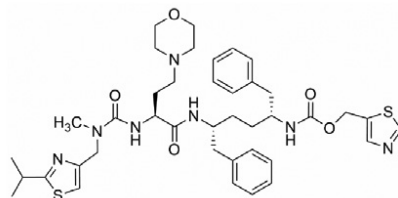
PREZCOBIX es un comprimido de combinación de dosis fija que contiene darunavir y cobicistat. El darunavir es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1). El cobicistat es un inhibidor, basado en el mecanismo, de las enzimas del citocromo P450 de la familia de CYP3A.

Los comprimidos de PREZCOBIX están destinados para la administración 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, estearato de magnesio y celulosa microcristalina silicificada. Los comprimidos están recubiertos con una película que contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

Darunavir: El darunavir, en forma de etanolato de darunavir, tiene la siguiente denominación química: [(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenil)sulfonyl]-(2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-ácido carbámico (3R,3a,5,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il ester 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 es adsorbido en dióxido de silicón. La denominación química de cobicistat es 1,3-tiazol-5-ilmetil[[[2R,5R)-5-[[[2S)-2-[[metil[[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]carbamoil]amino]-4-(morfolin-4-il)butanoil]amino]-1,6-difenilhexan-2-il]carbamoil]amino. Su fórmula molecular es C₄₀H₅₃N₇O₅S₂ y su peso molecular es 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 fármaco antiviral contra el VIH-1, darunavir y un inhibidor de CYP3A, cobicistat [consulte *Microbiología* (12.4)].

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

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

Darunavir: En un estudio de QT/QTc exhaustivo en 40 sujetos sanos, las dosis de darunavir (coadministradas con 100 mg de ritonavir) de aproximadamente 2 veces la dosis de darunavir recomendada no afectaron el intervalo de 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 detallado del QT, aleatorizado, controlado con placebo y con sustancia activa (moxifloxacina 400 mg), cruzado de cuatro períodos, en 48 sujetos sanos. En este ensayo, no se detectó ningún efecto significativo de prolongación del QTc de cobicistat. Se espera que la dosis de 400 mg de cobicistat brinde información sobre un escenario clínico de alta exposición. Se observó una prolongación del intervalo de PR en sujetos que recibieron cobicistat en el mismo ensayo. La diferencia media máxima (límite de confianza superior del 95 %) en PR del placebo después de una corrección inicial fue de 9.5 (12.1) msec para 250 mg y de 20.2 (22.8) msec para 400 mg de cobicistat.

Efectos de la creatinina en suero

Cobicistat: El efecto de cobicistat en la creatinina sérica se investigó en un ensayo en sujetos con una función renal normal (eGFR \geq 80 ml/min, N=12) y un deterioro renal leve a moderado (eGFR 50-79 ml/min, N=18). Se observó una disminución estadísticamente significativa en la tasa de filtración glomerular estimada calculada por el método Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) respecto del inicio, después de 7 días de tratamiento con cobicistat 150 mg en sujetos con una función renal normal (-9.9 \pm 13.1 ml/min) y un deterioro renal leve a moderado (-11.9 \pm 7.0 ml/min). No se observó ningún cambio estadísticamente significativo en la eGFR_{CG} en comparación con el inicio para sujetos con una función renal normal o deterioro renal leve a moderado 7 días después de que se interrumpiera el cobicistat. La tasa de filtración glomerular real, según la determine la depuración del fármaco de exploración iohexol, no se alteró respecto del inicio después del tratamiento de cobicistat en sujetos con una función renal normal y un deterioro renal leve a moderado, lo que indica que el cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina, reflejada como una reducción en eGFR_{CG}, sin afectar la tasa de filtración glomerular real.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de darunavir coadministrado con cobicistat (150 mg) se ha evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos infectados por el VIH-1.

El darunavir es metabolizado principalmente por CYP3A. El cobicistat inhibe CYP3A y, por lo tanto, aumenta las concentraciones plasmáticas de darunavir.

Con ingesta de alimentos (535 kcal totales, 171 kcal de grasas, 268 kcal de carbohidratos, 96 kcal de proteínas) y en ayunas en sujetos sanos, los intervalos de confianza del 90 % cuando se compara la exposición de darunavir entre PREZCOBIX y darunavir 800 mg coadministrado con cobicistat 150 mg como entidades únicas estuvieron dentro del 80-125 %.

La exposición de darunavir cuando se compara el darunavir coadministrado con cobicistat (como entidades únicas) con el darunavir coadministrado con ritonavir se evaluó en un ensayo de biodisponibilidad relativa [consulte la *información de prescripción completa de cobicistat*]. La Tabla 3 muestra las estimaciones de farmacocinética poblacional de darunavir después de la administración oral de darunavir 800 mg coadministrado con ritonavir 100 mg una vez al día (en función de una obtención de muestras dispersas en 335 sujetos del ensayo TMC114-C211 y 280 sujetos del ensayo TMC114-C229) y darunavir 800 mg coadministrado con cobicistat 150 mg una vez al día administrados como entidades únicas (en función de una obtención de muestras dispersas en 298 sujetos en el ensayo GS-US-216-0130) en sujetos infectados por el VIH-1.

Tabla 3: Estimaciones de farmacocinética poblacional de darunavir como darunavir 800 mg coadministrado 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 coadministrado 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 coadministrado con ritonavir 100 mg una vez al día N=335	Ensayo TMC114-C229 (con tratamiento previo) Darunavir 800 mg coadministrado con ritonavir 100 mg una vez al día N=280	Ensayo GS-US-216-0130 (sin tratamiento previo y con tratamiento previo) Darunavir 800 mg coadministrado con cobicistat 150 mg una vez al día N=298
AUC _{24h} (ng·h/ml)			
Media \pm desviación estándar	93026 \pm 27050	93334 \pm 28626	100152 \pm 32042
Mediana (rango)	87854 (45000-219240)	87788 (45456-236920)	96900 (34500-224000)
C _{0h} (ng/ml)			
Media \pm desviación estándar	2282 \pm 1168	2160 \pm 1201	2043 \pm 1257
Mediana (rango)	2041 (368-7242)	1896 (184-7881)	1875 (70-6890)

N=cantidad de sujetos con datos

Absorción y biodisponibilidad

En sujetos sanos, con ingesta de alimentos, cuando se administraron dosis únicas del comprimido de combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, la concentración plasmática máxima se alcanzó dentro de aproximadamente 4 a 4.5 horas para el darunavir y aproximadamente 4 a 5 horas para cobicistat.

Efectos de los alimentos en la absorción oral

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

Distribución

Darunavir: El darunavir está unido aproximadamente en un 95 % a las proteínas plasmáticas. El darunavir se une principalmente a la alfa 1-glicoproteína ácida (alpha 1-acid glycoprotein, AAG) plasmática.

Cobicistat: El cobicistat está unido en un 97-98 % a las proteínas plasmáticas humanas, y la relación media de sangre-plasma fue aproximadamente del 0.5.

Metabolismo

Darunavir: Experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (human liver microsomes, HLM) indican que el darunavir se somete principalmente a un metabolismo oxidativo. El darunavir es metabolizado de manera extensiva por enzimas de CYP, principalmente por CYP3A. Un ensayo de equilibrio de masas en sujetos sanos mostró que después de una administración de dosis única de 400 mg de ¹⁴C-darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir, la mayor parte de la radiactividad en el plasma se debió al darunavir. Se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos del darunavir en humanos; todos mostraron una actividad que fue al menos un 90 % menor que la actividad de darunavir contra el VIH-1 de tipo salvaje.

Cobicistat: El cobicistat es metabolizado por CYP3A y, en una menor medida, por las enzimas de CYP2D6, y no se somete a una glucuronidación.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

Eliminación

Darunavir: Un ensayo de balance de masas en sujetos sanos mostró que después de una administración de dosis única de 400 mg de ¹⁴C-darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir, aproximadamente el 79.5 % y 13.9 % de la dosis administrada de ¹⁴C-darunavir se recuperó en las heces y la orina, respectivamente. El darunavir sin modificaciones alcanzó aproximadamente el 41.2 y 7.7 % de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente.

Cuando se administraron dosis únicas del comprimido de combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, la semivida de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 7 horas con ingesta de alimentos.

Cobicistat: Cuando se administraron dosis únicas del comprimido de combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, la semivida de eliminación terminal de cobicistat fue de aproximadamente 4 horas con ingesta de alimentos. Con la administración de dosis única de ¹⁴C-cobicistat después de múltiples dosis de cobicistat durante seis días, el porcentaje medio de la dosis administrada excretado en heces y orina fue del 86.2 % y 8.2 %, respectivamente.

Poblaciones específicas

Deterioro hepático

Darunavir: El darunavir es metabolizado principalmente por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos en estado estable de darunavir fueron similares después de una coadministración de múltiples dosis de darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg dos veces al día en sujetos con una función hepática normal (n=16), deterioro hepático leve (clase A de Child-Pugh, n=8) y deterioro hepático moderado (clase B de Child-Pugh, n=8). No se ha evaluado el efecto de un deterioro hepático severo en la farmacocinética de darunavir [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Cobicistat: El cobicistat es metabolizado principalmente por el hígado. Se llevó a cabo un ensayo que evalúa la farmacocinética de cobicistat en sujetos no infectados por el VIH-1 con deterioro hepático moderado. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat entre los sujetos con deterioro hepático moderado (clase B de Child-Pugh) y sujetos sanos. No se ha evaluado el efecto de un deterioro hepático severo en la farmacocinética de cobicistat [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Coinfección por el virus de la hepatitis B o C

Darunavir: En sujetos infectados por el VIH que toman darunavir coadministrado con ritonavir, el análisis de 48 semanas de los datos de estudios clínicos en sujetos infectados por el VIH-1 indicó que el estado de coinfección por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C no tuvo ningún efecto aparente en la exposición de darunavir.

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

Deterioro renal

Darunavir: Un análisis farmacocinético poblacional mostró que la farmacocinética de darunavir no se vio afectada significativamente en sujetos infectados por el VIH-1 con deterioro renal moderado que tomaron darunavir coadministrado con ritonavir (depuración de creatinina entre 30 y 60 ml/min, n=20). No hay ningún dato farmacocinético disponible en pacientes infectados por el VIH-1 con deterioro renal severo o enfermedad renal en etapa terminal que tomaban darunavir coadministrado con ritonavir o cobicistat [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Cobicistat: Se llevó a cabo un ensayo de la farmacocinética de cobicistat en sujetos no infectados por el VIH con deterioro renal severo (depuración de creatinina estimada por debajo de 30 ml/min). No se observó ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de cobicistat entre sujetos con un deterioro renal severo y sujeto sanos [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Sexo

Darunavir: En sujetos infectados por el VIH que tomaban darunavir coadministrado con ritonavir, un análisis farmacocinético poblacional mostró una exposición media más alta del darunavir en mujeres infectadas por el VIH-1 en comparación con los hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

Cobicistat: No se ha observado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante entre hombres y mujeres para el cobicistat.

Raza

Darunavir: Un análisis farmacocinético poblacional de darunavir en sujetos infectados por el VIH-1 que tomaban darunavir coadministrado con ritonavir indicó que la raza no tuvo ningún efecto aparente en la exposición al darunavir.

Cobicistat: Un análisis farmacocinético poblacional de cobicistat en sujetos infectados por el VIH-1 indicó que la raza no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición de cobicistat.

Pacientes geriátricos

Darunavir: En sujetos infectados por el VIH que tomaban darunavir coadministrado con ritonavir, un análisis farmacocinético poblacional no mostró ninguna diferencia considerable en la farmacocinética de darunavir para las edades de 18 a 75 años en comparación con las edades mayores o equivalentes a los 65 años (n=12) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.5)].

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

Cobicistat: Hay datos insuficientes para determinar si existen posibles diferencias en la farmacocinética de cobicistat en sujetos geriátricos (65 años de edad o más) en comparación con sujetos más jóvenes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de PREZCOBIX en sujetos pediátricos.

Interacciones farmacológicas

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

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Darunavir: El darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la descomposición de poliproteínas Gag-Pol codificadas de VIH-1 en células infectadas, por lo que previene la formación de partículas de virus maduras.

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 aumenta la exposición sistémica de sustratos de CYP3A.

Actividad antiviral

Darunavir: El darunavir exhibe actividad contra cepas de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T agudamente infectadas, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos con valores medianos de EC₅₀ de 1.2 a 8.5 nM (0.7 a 5.0 ng/ml). El darunavir demuestra actividad antiviral en cultivos celulares contra un amplio panel de aislados primarios del grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O de VIH-1 con valores de EC₅₀ que van de menos de 0.1 a 4.3 nM. El valor de EC₅₀ de darunavir aumenta mediante un factor mediano de 5.4 en presencia de suero humano. El darunavir no mostró antagonismo cuando se estudió en combinación con los inhibidores de proteasa (PI) de VIH aprennavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir, los N(t)RTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los NNRTI delavirdina, efavirenz, etravirina, rilpivirina o nevirapina, y el inhibidor de fusión enfuvirtida.

Cobicistat: El cobicistat no inhibió la proteasa de VIH-1 recombinante en un ensayo bioquímico y no tuvo una actividad antiviral detectable en el cultivo celular contra el VIH-1. La actividad antiviral en el cultivo celular de fármacos antirretrovirales para el VIH-1 aprobados no fue antagonizada por el cobicistat.

Resistencia

Cultivo celular

Darunavir: Los aislados de VIH-1 con una menor susceptibilidad al darunavir se han seleccionado en el cultivo celular y se han obtenido de sujetos tratados con darunavir coadministrado con ritonavir. El virus resistente al darunavir derivado en cultivo celular de VIH-1 de tipo salvaje tuvo una susceptibilidad 21 a 88 veces menor para el darunavir y desarrolló 2 a 4 de las siguientes sustituciones de aminoácidos S37D, R41E/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I o I85V en la proteasa. La selección en cultivo celular de VIH-1 resistente al darunavir de nueve cepas de VIH-1 que albergan múltiples sustituciones asociadas a resistencia dieron lugar a una emergencia general de 22 mutaciones en el gen de proteasa, con codificación para sustituciones de aminoácidos L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S y Q92R, de las cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V e I84V fueron las más prevalentes. Estos virus resistentes al darunavir tuvieron al menos ocho sustituciones de proteasa y exhibieron disminuciones de 50 a 641 veces en la susceptibilidad de darunavir con valores de EC₅₀ finales que fueron de 125 nM a 3461 nM.

Estudios clínicos

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

Resistencia cruzada

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

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

La resistencia cruzada entre darunavir y los inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, los inhibidores de fusión, los antagonistas de correceptor CCR5 o los inhibidores de transferencia de las hebras de integrasa es poco probable dado que los objetivos virales son diferentes.

Análisis de desenlace virológico y genotipo/fenotipo iniciales

Las sustituciones de resistencia a PI definidas por la Sociedad Internacional del SIDA (International AIDS Society, IAS) iniciales confieren una respuesta virológica reducida al darunavir. Consulte la sección "Análisis de desenlace virológico y genotipo/fenotipo iniciales" en la información de prescripción completa de darunavir.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Darunavir: Se evaluó el potencial carcinogénico del darunavir mediante administración oral por medio de sonda a ratones y ratas durante un período máximo de 104 semanas. A los ratones se les administraron dosis diarias de 150, 450 y 1000 mg/kg, y a las ratas se les administraron dosis de 50, 150 y 500 mg/kg. Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de carcinomas y adenomas hepatocelulares en machos y hembras de ambas especies y un aumento en los adenomas celulares foliculares tiroideos en ratas macho. Los hallazgos hepatocelulares observados en roedores se consideran de relevancia limitada para seres humanos. Una administración repetida de darunavir a ratas provocó una inducción de enzima microsomal hepática y un aumento de la eliminación de la hormona tiroidea, que predispone a ratas, aunque no a humanos, a neoplasias tiroideas. A las dosis más altas evaluadas, las exposiciones sistémicas al darunavir (basadas en la AUC) estuvieron entre 0.4 y 0.7 veces (ratones) y 0.7 y 1 vez (ratas) de las exposiciones observadas en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas (darunavir 600 mg coadministrado con ritonavir 100 mg dos veces al día o darunavir 800 mg coadministrado 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 una mutación inversa bacteriana (Ames), una aberración cromosómica en linfocitos humanos y una prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones.

Cobicistat: En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones, no se observó ningún aumento relacionado con la dosis en la incidencia tumoral en dosis de hasta 50 y 100 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Las exposiciones de cobicistat en estas dosis fueron aproximadamente 7 (machos) y 16 (hembras) veces, respectivamente, la exposición sistémica humana en la dosis diaria terapéutica. En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo de cobicistat en ratas, se observó una mayor incidencia de adenomas y/o carcinomas celulares foliculares en la glándula tiroidea a dosis de 25 y 50 mg/kg/día en machos y de 30 mg/kg/día en hembras. Los hallazgos celulares foliculares se consideran específicos para ratas, secundarios para la inducción de enzima microsomal hepática y el desequilibrio hormonal tiroideo, y no son relevantes para humanos. En las dosis más altas evaluadas en el estudio de carcinogenicidad en ratas, las exposiciones sistémicas fueron aproximadamente 2 veces la exposición sistémica humana en la dosis diaria terapéutica.

El cobicistat no fue genotóxico en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), los ensayos de micronúcleos en ratas o de linfoma en ratones.

Deterioro de la fertilidad

Darunavir: No se observó ningún efecto en la fertilidad o desarrollo embrionario temprano con darunavir en ratas.

Cobicistat: El cobicistat no afectó la fertilidad en ratas macho o hembra en exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 4 veces más altas que las exposiciones humanas en 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 en las exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 1.2 veces más altas que las exposiciones humanas en la dosis diaria recomendada de 150 mg.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de PREZCOBIX se basa en la eficacia demostrada en los ensayos clínicos de darunavir coadministrado con ritonavir [consulte la información de prescripción completa de darunavir].

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de PREZCOBIX (darunavir y cobicistat), de 800/150 mg, se suministran en comprimidos recubiertos, ovalados, color rosa, con un "800" impreso en un lado y "TG" impreso en el otro.

PREZCOBIX se envasa en frascos de 30 comprimidos (NDC 59676-575-30).

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

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Se debe aconsejar al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Información para el paciente).

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) en comprimidos

Instrucciones de uso

Aconseje a los pacientes tomar PREZCOBIX con alimentos todos los días en un esquema de dosis regular, dado que las dosis omitidas pueden dar lugar a un desarrollo de resistencia. Informe a los pacientes que no deben alterar la dosis de PREZCOBIX ni interrumpir la terapia con PREZCOBIX sin consultar a su médico [consulte Dosificación y Administración (2.2)].

Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes que posiblemente con PREZCOBIX puede aparecer hepatitis inducida farmacológicamente (p. ej., hepatitis aguda, hepatitis citolítica) y lesión hepática, incluidas algunas fatalidades. Aconseje a los pacientes comunicarse con su proveedor de servicios de salud de inmediato si desarrolla signos y síntomas de problemas hepáticos [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Reacciones cutáneas severas

Informe a los pacientes que posiblemente con PREZCOBIX pueden aparecer reacciones cutáneas que van de leves a severas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, una erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos y necrólisis epidérmica tóxica. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de servicios de salud de inmediato si desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, que incluyen entre otros, erupción severa o erupción acompañada con fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales y/o conjuntivitis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Deterioro renal

Informe a los pacientes que se ha informado deterioro renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, cuando el cobicistat se usa en combinación con un régimen que contiene tenofovir DF [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

Interacciones farmacológicas

PREZCOBIX puede interactuar con muchos fármacos; por lo tanto, informe a los pacientes acerca de las posibles interacciones farmacológicas graves con PREZCOBIX y que algunos fármacos están contraindicados con PREZCOBIX y otros fármacos pueden requerir un ajuste de dosis. Aconseje a los pacientes informar a su proveedor de servicios de salud acerca del uso de cualquier medicamento de venta con receta y sin receta o producto a base de hierbas, incluida la hierba de San Juan.

Indique a los pacientes que reciben anticonceptivos hormonales usar medidas anticonceptivas adicionales o alternativas (no hormonales) durante la terapia con PREZCOBIX dado que no hay datos disponibles para hacer recomendaciones sobre el uso de anticonceptivos hormonales y PREZCOBIX [consulte Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7)].

Síndrome de reconstitución inmunológica

Aconseje a los pacientes informar a su proveedor de servicios de salud de inmediato acerca de cualquier síntoma de infección, dado que en algunos pacientes con infección avanzada por VIH (SIDA), los signos y síntomas de inflamación de infecciones previas pueden ocurrir poco después de que se comience un tratamiento contra el VIH [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

Redistribución de la grasa

Informe a los pacientes que se puede producir una redistribución o acumulación de grasa corporal en pacientes que reciben una terapia antirretroviral, incluido PREZCOBIX, y que se desconoce la causa y los efectos médicos a largo plazo de estas afecciones en este momento [consulte Advertencias y precauciones (5.9)].

Registro de embarazos

Informe a los pacientes que existe un registro de embarazos de pacientes tratadas con antirretrovirales para monitorear los desenlaces fetales de mujeres embarazadas expuestas a PREZCOBIX [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Lactancia

Indique a las mujeres con una infección por VIH-1 que no amamenten dado que el VIH-1 puede pasar al bebé a través de la leche materna [consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)].

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Fabricado para:

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

© 2015 Janssen Pharmaceutical Companies

061038-170620

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

PREZCOBIX®

(darunavir y cobicistat)
en comprimidos

Lea esta información antes de comenzar a tomar PREZCOBIX y cada vez que vuelva a surtir una receta. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza la conversación con su proveedor de servicios de salud sobre su afección médica o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de PREZCOBIX?

- **PREZCOBIX puede causar problemas hepáticos.** Es posible que algunas personas que toman PREZCOBIX desarrollen problemas hepáticos que pueden ser potencialmente mortales. Su proveedor de servicios de salud debe realizar análisis de sangre antes y durante su tratamiento con PREZCOBIX. Si tiene infección por hepatitis B o C crónica, su proveedor de servicios de salud debe revisar sus análisis de sangre con mayor frecuencia, porque tiene una mayor probabilidad de desarrollar problemas hepáticos. Informe a su proveedor de servicios de salud si experimenta alguno de los signos y síntomas de problemas hepáticos detallados a continuación:
 - o orina de color oscuro (color té)
 - o vómitos
 - o color amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos
 - o dolor o sensibilidad en su costado derecho debajo de las costillas
 - o heces de color pálido (deposiciones)
 - o pérdida de apetito
 - o náuseas
- **PREZCOBIX puede ocasionar erupción o reacciones en la piel severas o potencialmente mortales.** A veces estas reacciones y erupciones en la piel pueden volverse severas y requerir tratamiento en un hospital. Comuníquese con su proveedor de servicios de salud de inmediato si presenta una erupción. **Deje de tomar PREZCOBIX** y llame de inmediato a su proveedor de servicios de salud si desarrolla algún cambio en la piel con los síntomas que se detallan a continuación:
 - o fiebre
 - o ampollas o lesiones en la piel
 - o cansancio
 - o llagas o úlceras en la boca
 - o dolor muscular o articular
 - o ojos rojos o inflamados, como conjuntivitis
- **PREZCOBIX, cuando se toma con ciertos medicamentos, puede causar problemas renales nuevos o empeorar los existentes, incluida una insuficiencia renal.** Su proveedor de servicios de salud debe revisar sus riñones antes de comenzar 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 de venta con receta contra el VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana tipo 1) usado con otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección por VIH-1 en adultos. VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

PREZCOBIX contiene los medicamentos de venta con receta PREZISTA (darunavir) y TYBOST (cobicistat).

No se sabe si PREZCOBIX es seguro y eficaz en menores de 18 años de edad.

¿Quién no debe tomar PREZCOBIX?

No tome PREZCOBIX con ninguno de los siguientes medicamentos:

- alfuzosina (UROXATRAL®)
- carbamacepina (CARBATROL®, EPITOL®, EQUETRO®, TEGRETOL®, TEGRETOL-XR®, TERIL®)
- cisaprida (PROPULSID®)
- colchicina (COLCRYS®, MITIGARE®), si tiene problemas hepáticos o renales
- dronedarona (MULTAQ®)
- elbasvir y grazoprevir (ZEPATIER®)
- medicamentos que contengan cornezuelo:
 - o dihidroergotamina (D.H.E. 45®, MIGRANAL®)
 - o tartrato de ergotamina (CAFERGOT®, ERGOMAR®, ERGOSTAT®, MEDIHALER®, MIGERGOT®, WIGRAINE®, WIGRETTES®)
 - o metilergonovina (METHERGINE®)
- lovastatina o un producto que contenga lovastatina (ALTOPREV®, ADVICOR®, MEVACOR®)
- lurasidona (LATUDA®)
- midazolam (VERSED®), cuando se toma por boca
- fenobarbital (LUMINAL®)
- fenitoína (DILANTIN®, DILANTIN-125®, PHENYTEK®)
- pimozida (ORAP®)
- ranolazina (RANEXA®)
- rifampina (RIFADIN®, RIFATER®, RIFAMATE®, RIMACTANE®)
- sildenafil (REVATIO®) cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH)
- simvastatina o un producto que contenga simvastatina (SIMCOR®, VYTORIN®, ZOCOR®)
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o un producto que contenga hierba de San Juan
- triazolam (HALCION®)

Si toma algunos de estos medicamentos con PREZCOBIX se pueden presentar problemas graves.

¿Qué debo informar a mi proveedor de servicios de salud antes de tomar PREZCOBIX?

Antes de tomar PREZCOBIX, informe a su proveedor de servicios de salud si:

- Tiene problemas hepáticos, que incluyen hepatitis B o hepatitis C
- Tiene problemas renales
- Es alérgico a la sulfa (sulfonamida)
- Tiene diabetes
- Tiene hemofilia
- Tiene cualquier otra afección médica
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si PREZCOBIX le provocará algún daño a su bebé en gestación. Informe a su proveedor de servicios de salud si queda embarazada mientras toma PREZCOBIX.
 - **Registro de embarazos:** Existe un registro de embarazos para mujeres que toman medicamentos antirretrovirales durante el embarazo. El propósito del registro es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Hable con su proveedor de servicios de salud sobre cómo puede participar en este registro.
- Está amamantando o planea amamantar. No amamante si tomas PREZCOBIX.
 - No debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de contagiar el VIH a su bebé.
 - Se desconoce si PREZCOBIX puede pasar a la leche materna.
 - Hable con su proveedor de servicios de salud sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

Informe a su proveedor de servicios de salud acerca de todos los medicamentos que toma, tanto los que se venden con receta como los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos interactúan con PREZCOBIX.

Tenga una lista de los medicamentos que toma para mostrársela a su proveedor de servicios de salud y a su farmacéutico.

- Puede solicitar a su proveedor de servicios de salud o al farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con PREZCOBIX.
- **No comience a tomar un medicamento nuevo sin informar antes a su proveedor de servicios de salud.** Su proveedor de servicios de salud puede informarle si es seguro tomar PREZCOBIX con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar PREZCOBIX?

- Tome PREZCOBIX exactamente según lo indicado por su proveedor de servicios de salud.
- No cambie su dosis ni deje de tomar PREZCOBIX sin hablar antes con su proveedor de servicios de salud.
- Tome PREZCOBIX 1 vez al día con alimentos.
- No omita una dosis de PREZCOBIX.
- Si toma demasiado PREZCOBIX, llame a su proveedor de servicios de salud o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PREZCOBIX?

PREZCOBIX puede causar efectos secundarios graves que incluyen:

- Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de PREZCOBIX?**”
- **Diabetes y nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia).** Algunas personas que toman inhibidores de la proteasa, incluido PREZCOBIX, pueden experimentar un nivel alto de azúcar en sangre, desarrollar diabetes o su diabetes puede empeorar. Informe a su proveedor de servicios de salud si nota un aumento de la sed o de la frecuencia de la micción mientras toma PREZCOBIX.
- **Pueden ocurrir cambios en la grasa del cuerpo** en personas que reciben medicamentos contra el VIH-1. Los cambios pueden incluir un aumento de la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello (“joroba de búfalo”), el pecho y alrededor de la parte media del cuerpo (tronco). También puede haber pérdida de grasa de las piernas, los brazos y la cara. Se desconocen la causa exacta y los efectos médicos a largo plazo de estas afecciones.
- **Pueden ocurrir cambios en su sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria)** cuando comience a tomar medicamentos contra el VIH-1. Su sistema inmunitario puede fortalecerse y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en el cuerpo durante un largo tiempo. Informe de inmediato con su proveedor de servicios de salud si comienza a experimentar síntomas nuevos después de comenzar a tomar su medicamento contra el VIH-1.
- **Aumento del sangrado en el caso de los hemofílicos.** En algunas personas con hemofilia ha aumentado el sangrado con inhibidores de la proteasa, incluido PREZCOBIX.

Los efectos secundarios más frecuentes de darunavir, uno de los medicamentos que componen PREZCOBIX, incluyen:

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

Informe a su proveedor de servicios de salud si experimenta algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de PREZCOBIX. Para obtener más información, consulte a su proveedor de servicios de salud.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar el PREZCOBIX?

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

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

Información general sobre PREZCOBIX

A veces, se recetan medicamentos para otros fines que no son los detallados en un folleto informativo para el paciente. No use PREZCOBIX para una afección para la cual no fue recetado. No administre PREZCOBIX a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerle daño.

Si desea obtener más información, hable con su proveedor de servicios de salud. Puede dirigirse a su proveedor de servicios médicos o al farmacéutico para solicitar información sobre PREZCOBIX que esté escrita para profesionales de la salud. Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736.

¿Cuáles son los componentes de PREZCOBIX?

Ingredientes activos: darunavir y cobicistat.

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina silicificada. Los comprimidos están recubiertos con un material de revestimiento que contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

Fabricado por: Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

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

© 2015 Janssen Pharmaceutical Companies

Esta información para pacientes ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: junio de 2017

061038-170620