

**PREZISTA<sup>®</sup>**  
**(darunavir)**

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos  
75 mg, 150 mg, 300 mg e 600mg

## MODELO DE BULA

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**PREZISTA®** comprimidos revestidos  
darunavir

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 75 mg de darunavir em frasco com 480 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 150 mg de darunavir em frasco com 240 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 300 mg de darunavir em frasco com 120 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 600 mg de darunavir em frasco com 60 comprimidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

75 mg de darunavir (presentes sob a forma de 81,31 mg de etanolato de darunavir).

150 mg de darunavir (presentes sob a forma de 162,62 mg de etanolato de darunavir).

300 mg de darunavir (presentes sob a forma de 325,23 mg de etanolato de darunavir).

600 mg de darunavir (presentes sob a forma de 650,46 mg de etanolato de darunavir).

Excipientes: crospovidona, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, celulose microcristalina e dióxido de silício.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### INDICAÇÕES

#### Adultos

**Prezista®**, em combinação com baixa dose de ritonavir e com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em pacientes adultos previamente expostos a tratamento e que apresentaram falha a tratamentos anteriores com outros inibidores de protease. Essa indicação é baseada nas análises de 24 semanas de dois estudos clínicos em pacientes infectados pelo HIV-1, previamente expostos a tratamento, onde **Prezista®**/ritonavir mostram uma redução significativamente maior dos níveis de viremia plasmática e maior aumento na contagem de células CD4

quando comparado ao esquema de inibidores de protease de escolha, cada um administrado em combinação com outros antirretrovirais. Dados adicionais de estudos abertos estão disponíveis.

### **Pacientes Pediátricos**

**Prezista**<sup>®</sup>, em associação com baixa dose de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), em pacientes pediátricos a partir de 6 anos de idade previamente expostos a tratamento antirretroviral.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Descrição dos estudos clínicos em adultos**

Os estudos em pacientes adultos POWER 1 e POWER 2 são de Fase IIb, controlados, randomizados, em pacientes com um nível alto de resistência a inibidores de protease, e compostos por 2 fases: uma fase inicial parcialmente cega de determinação da dose e uma segunda fase de longo prazo na qual todos os pacientes randomizados para **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir receberam a dose recomendada de 600/100 mg duas vezes ao dia.

Os pacientes infectados pelo HIV-1 que eram elegíveis para esses estudos apresentavam RNA de HIV-1 > 1000 cópias/mL, apresentavam tratamento anterior com inibidores de protease, ITRNNs e ITRNs, apresentavam pelo menos uma mutação primária (ou seja, principal) para inibidor de protease na triagem e estavam em esquema estável contendo inibidor de protease por pelo menos 8 semanas na triagem. A randomização foi estratificada pelo número de mutações ao inibidor de protease, carga viral na triagem e uso de enfuvirtida.

As características demográficas e da linha de base eram equilibradas entre o braço **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e o braço do comparador. Em ambos os estudos combinados, os 131 pacientes recebendo 600/100 mg de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir duas vezes ao dia apresentavam idade mediana de 43 anos (intervalo: 27 - 73 anos), 89% eram do sexo masculino, 81% brancos, 10% negros e 7% hispânicos. Na linha de base, a média de RNA de HIV-1 plasmático era 4,61 log<sub>10</sub> cópias/mL e a mediana da contagem de células CD4+ era 153 x 10<sup>6</sup> células/L (intervalo: 3 - 776 x 10<sup>6</sup> células/L). A mediana do “fold change” do darunavir era 4,3. No braço recebendo 600/100 mg de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir duas vezes ao dia, os pacientes haviam sido expostos previamente a uma média de 4 inibidores de protease, 5 ITRNs e 1 ITRNN versus 4 inibidores de protease, 6 ITRNs e 1 ITRNN no braço do comparador. Vinte por cento dos pacientes no braço **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir haviam usado enfuvirtida anteriormente versus 17% dos pacientes no braço do comparador.

A resposta virológica, definida como uma redução na carga viral plasmática de RNA de HIV-1 de pelo menos 1,0 log<sub>10</sub> em relação à linha de base, foi avaliada em pacientes recebendo **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir mais um esquema padrão otimizado (OBR) versus um braço controle recebendo um esquema de inibidor de protease selecionado pelo investigador mais um esquema padrão otimizado. O esquema padrão otimizado

consistia de pelo menos 2 ITRNs com ou sem enfuvirtida (ENF). Com base no teste para resistência e história médica prévia, os inibidores de protease selecionados no braço controle incluíram: lopinavir/ritonavir em 36%, (fos)amprenavir em 34%, saquinavir em 35% e atazanavir em 17%.

Vinte e três por cento dos pacientes do braço controle usaram inibidores de protease com potencializador duplo.

Aproximadamente 47% de todos os pacientes usaram enfuvirtida e 35% do uso ocorreu em pacientes virgens de tratamento com enfuvirtida.

POWER 3: dados adicionais de eficácia de 600/100 mg de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir duas vezes ao dia foram obtidos de pacientes adultos previamente tratados participando do estudo clínico não randomizado TMC114-C215. Na Semana 48, 334 pacientes foram incluídos na análise de eficácia do POWER 3 que haviam iniciado o tratamento com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir na dose recomendada de 600/100 mg duas vezes ao dia. O esquema padrão otimizado (OBR) era constituído de pelo menos 2 ITRNs com ou sem enfuvirtida. Os critérios de entrada no estudo eram os mesmos dos estudos POWER 1 e POWER 2 e as características da linha de base eram comparáveis aos dois estudos. A média da carga viral plasmática de RNA de HIV-1 na linha de base era 4,58 log<sub>10</sub> cópias/mL e a contagem mediana de células CD4<sup>+</sup> era 120 x 10<sup>6</sup> células/L (intervalo: 0 - 831 x 10<sup>6</sup> células/L). A mediana do “fold change” do darunavir era 3,2. Os pacientes tinham exposição prévia a uma média de 5 inibidores de protease, 6 ITRNs e 2 ITRNNs, 32% tinham uso anterior de enfuvirtida.

A tabela a seguir mostra os dados de eficácia das análises de 48 semanas dos estudos POWER 1 e POWER 2 agrupados, assim como de POWER 3.

Resultados	Dados agrupados dos estudos POWER 1 e POWER 2			POWER 3
	<b>Prezista</b> <sup>®</sup> /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 131	Controle N = 124	Diferença do tratamento (IC de 95% da diferença)	<b>Prezista</b> <sup>®</sup> /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 334
Alteração média em log <sub>10</sub> de RNA de HIV-1 em relação à linha de base (log <sub>10</sub> cópias/mL) <sup>a</sup>	- 1,69	- 0,37	- 1,32 (- 1,58; - 1,05)	- 1,62
RNA de HIV-1 ≥ 1 log <sub>10</sub> abaixoda linha de base <sup>d</sup>	81 (61,8%)	20 (16,1%)	45,7% (35,0%; 56,4%) <sup>e</sup>	196 (58,7%)

Resultados	Dados agrupados dos estudos POWER 1 e POWER 2			POWER 3
	<b>Prezista®</b> /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 131	Controle N = 124	Diferença do tratamento (IC de 95% da diferença)	<b>Prezista®</b> /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 334
RNA de HIV-1 < 400 cópias/mL <sup>d</sup>	72 (55,0%)	18 (14,5%)	40,4% (29,8%; 51,1%) <sup>e</sup>	183 (54,8%)
RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL <sup>d</sup>	59 (45,0%)	14 (11,3%)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>e</sup>	155 (46,4%)
Alteração média da contagem de CD4+ em relação à linha de base (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>c</sup>	103	17	86 <sup>b</sup> (57; 114)	105

- a) Não completo é falha de classificação: os pacientes que descontinuaram prematuramente são incluídos com alteração igual a 0;
- b) Valores de  $P_p < 0,001$ , com base no modelo de ANOVA;
- c) Classificação Última Observação Realizada;
- d) Classificações de acordo com o algoritmo do tempo para perda da resposta virológica (TLOVR);
- e) Intervalo de confiança para as diferenças observadas das taxas de resposta; Valores de  $p < 0,001$ , com base no modelo de regressão logística.

Na análise agrupada dos estudos POWER 1 e POWER 2, a proporção de pacientes no braço **Prezista®**/ritonavir (600/100 mg 2x/dia) forneceu reduções superiores na carga viral em  $\log_{10}$  em relação à linha de base em comparação ao braço do comparador. Na Semana 48, a proporção de pacientes no braço **Prezista®**/ritonavir resultou em 62% dos pacientes com redução de pelo menos 1,0  $\log_{10}$  na carga viral, em comparação a 16% no braço do comparador. A proporção de pacientes com carga viral para RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL foi de 45% no braço **Prezista®**/ritonavir comparado a 11% no braço do comparador.

A análise de eficácia na Semana 48 do POWER 3 confirmou a redução na carga viral e o aumento na contagem de CD4+ observado nos estudos POWER 1 e POWER 2. Entre os 334 pacientes incluídos na análise de 48 semanas, 59% tinham resposta virológica definida como uma redução de pelo menos 1,0  $\log_{10}$  na carga viral plasmática em relação à linha de base e 46% dos pacientes atingiram menos que 50 cópias/mL de RNA de HIV-1.

Análises dos dados até 96 semanas de tratamento nos estudos POWER demonstraram eficácia antirretroviral e benefício imunológico mantidos. O tratamento com 600/100 mg de **Prezista®**/ritonavir duas vezes ao dia resultou em 56,5% (POWER 1 e 2) e 52,2% (POWER 3) dos pacientes com diminuição de no mínimo 1  $\log_{10}$  da carga viral em relação à linha de base. 38,9% (POWER 1 e 2) e 42,1% (POWER 3) dos pacientes atingiram um nível de RNA de HIV-1 de < 50 cópias/mL. Na Semana 96, 49,6% (POWER 1 e 2) e 50,0% (POWER 3) dos pacientes atingiram menos de 400 cópias de RNA de HIV-1/mL. A

diminuição média do nível de RNA de HIV-1 em comparação à linha de base foi de 1,58 (POWER 1 e 2) e 1,43 (POWER 3)  $\log_{10}$  cópias/mL e aumento médio da contagem de células CD4+ de  $133 \times 10^6$  células/L (POWER 1 e 2) e  $103 \times 10^6$  células/L (POWER 3) foi observado. Dos 206 pacientes que responderam com supressão viral completa (< 50 cópias/mL) na Semana 48, 177 pacientes (86% dos respondedores na Semana 48) se mantiveram respondedores na Semana 96.

#### **Seleção in vivo de resistência viral durante o tratamento com Prezista®/ritonavir**

Na análise agrupada dos Estudos POWER e DUET, as alterações de aminoácidos identificadas desenvolvidas com 600/100 mg de **Prezista®/ritonavir** duas vezes ao dia em  $\geq 20\%$  dos isolados de pacientes que apresentaram falha virológica por rebote foram V32I, I54L e L89V. As alterações de aminoácidos desenvolvidas em 10 a 20% dos isolados foram V11I, I13V, L33F, I50V e F53L.

#### **Resistência cruzada in vivo com outros inibidores de protease de HIV**

Dos vírus isolados de pacientes apresentando falha virológica por rebote do grupo 600/100 mg de **Prezista®/ritonavir** 2x/dia dos estudos POWER e DUET, 85% que eram sensíveis ao darunavir na linha de base desenvolveram diminuição da sensibilidade ao darunavir durante o tratamento. No mesmo grupo de pacientes, 71% dos vírus que eram sensíveis ao tipranavir na linha de base permaneceram sensíveis após o tratamento. Nos estudos POWER, os pacientes com resistência ao tipranavir ( $FC > 3$ ) na linha de base mostraram uma alteração média de  $-1,38 \log_{10}$  na carga viral na Semana 24. A resistência cruzada com outros inibidores de protease não pode ser estudada nos estudos POWER e DUET, pois a maioria dos vírus na linha de base já eram resistentes a esses inibidores de protease. Os pacientes sem sensibilidade aos inibidores de protease na linha de base (excluindo tipranavir) mostraram uma alteração média de  $-1,57 \log_{10}$  na carga viral na Semana 24.

#### **Genótipo ou fenótipo na linha de base e desfecho virológico**

Em uma análise agrupada dos grupos 600/100 mg duas vezes ao dia dos estudos POWER e DUET, a presença de 3 ou mais mutações nas linhas de base V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V, foi associada a uma redução da resposta virológica ao **Prezista®/ritonavir**.

#### **Resposta (RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL na Semana 24) ao Prezista®/ritonavir (600/100 mg 2 vezes ao dia) por genótipo de linha de base\* e por uso de enfuvirtida: análises tratadas dos estudos POWER e DUET**

Número de mutações na linha de base*	Todos % n/N	Não usaram/não virgens de tratamento com enfuvirtida % n/N	Virgens de tratamento com enfuvirtida % n/N
Todos os intervalos	45% 455/1014	39% 290/741	60% 165/273

Número de mutações na linha de base*	Todos % n/N	Não usaram/não virgens de tratamento com enfuvirtida % n/N	Virgens de tratamento com enfuvirtida % n/N
0-2	54% 359/660	50% 238/477	66% 121/183
3	39% 67/172	29% 35/120	62% 32/52
≥ 4	12% 20/171	7% 10/135	28% 10/36

\* Número de mutações da lista de mutações associadas à diminuição da resposta ao **Prezista®**/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

O fenótipo na linha de base de darunavir (substituição em sensibilidade relativa à referência) mostrou ser um fator preditivo de resultado virológico.

As taxas de resposta avaliadas de acordo com o fenótipo de darunavir na linha de base são mostradas na tabela a seguir. Os dados são fornecidos para dar informações clínicas sobre a probabilidade de sucesso virológico baseado na sensibilidade pré-tratamento ao darunavir.

**Resposta (RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL na Semana 24) ao Prezista®/ritonavir (600/100 mg 2 vezes ao dia) em relação ao fenótipo de darunavir na linha de base e por uso da enfuvirtida: análises tratadas dos estudos POWER e DUET.**

Fenótipo de darunavir na linha de base	Todos % n/N	Não usaram/não virgens de tratamento com enfuvirtida % n/N	Virgens de tratamento com enfuvirtida % n/N
Todos os intervalos	45% 455/1014	39% 290/741	60% 165/273
≤ 10	55% 364/659	51% 244/477	66% 120/182
10-40	29% 59/203	17% 25/147	61% 34/56
> 40	8% 9/118	5% 5/94	17% 4/24

Ao decidir por um novo esquema de tratamento para pacientes que falharam a um esquema antirretroviral, deve-se considerar cuidadosamente o histórico de tratamento e os resultados dos testes de resistência, quando disponíveis.

#### **Descrição dos estudos clínicos em pacientes pediátricos**

O estudo clínico **DELPHI** de Fase II, aberto, avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de **Prezista®**/ritonavir em 80 pacientes pediátricos na faixa etária de 6 a < 18 anos de idade com experiência prévia em tratamento antirretroviral e pesando pelo menos 20 kg. Nas Semanas 24 e 48, a taxa de resposta virológica foi avaliada em pacientes pediátricos recebendo **Prezista®**/ritonavir em combinação

com outros agentes antirretrovirais. A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral de RNA de HIV-1 no plasma de pelo menos 1,0 log<sub>10</sub> em relação à linha de base. A média basal da carga viral de RNA de HIV-1 no plasma foi de 4,64 log<sub>10</sub> cópias/mL e a mediana basal da contagem de células CD4+ foi de 330 x 10<sup>6</sup> células/L (faixa: 6 a 1505 x 10<sup>6</sup> células/L).

No estudo, os pacientes que estavam sob risco de descontinuar o tratamento devido à intolerância à solução oral de ritonavir (exemplo: aversão ao sabor) tiveram permissão para trocar pela formulação em cápsula. Dos 44 pacientes que estavam tomando solução oral de ritonavir, 27 efetuaram a troca para formulação em cápsula de 100 mg e excederam a dosagem de ritonavir baseada no peso corpóreo sem alterações na segurança observada.

Na Semana 24, 73,8% dos pacientes pediátricos tiveram diminuição de RNA de HIV-1 em relação à linha de base de pelo menos 1,0 log<sub>10</sub>. A proporção de pacientes pediátricos que alcançaram carga viral indetectável (RNA de HIV-1 <50 cópias/mL) foi de 50,0% e a proporção de pacientes pediátricos com RNA de HIV-1 <400 cópias/mL foi de 63,8%. A alteração plasmática média de RNA de HIV-1 em relação à linha de base foi -1,98 log<sub>10</sub> cópias/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ em relação à linha de base foi de 117 x 10<sup>6</sup> células/L.

Na Semana 48, 65,0% dos pacientes pediátricos apresentaram diminuição de RNA de HIV-1 de pelo menos 1,0 log<sub>10</sub> em relação à linha de base. A proporção de pacientes pediátricos alcançando carga viral indetectável (< 50 cópias de RNA de HIV-1/mL) foi de 47,5%, e a proporção de pacientes pediátricos com < 400 cópias de RNA de HIV-1/mL foi de 58,8%. A alteração média de RNA de HIV-1 no plasma em relação à linha de base foi de -1,81 log<sub>10</sub> cópias/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ em relação à linha de base foi de 147 x 10<sup>7</sup> células/L.

### **Referências bibliográficas**

1. Clotet B, Bellos N, Molina J, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in the treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet* 2007, 369; 1169-1178.
2. Saag M, Falcon R, Lefebvre E, et al. Efficacy and safety results of darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: POWER 3. Poster presented at the 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2006 October 12 – 15; Toronto, Canada.
3. McKeage K, Scott LJ. Darunavir: in treatment-experienced pediatric patients with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs*. 2010 Apr 1;12(2):123-31.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

#### **Mecanismo de ação**



O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do HIV-1, inibindo seletivamente a clivagem das poliproteínas Gag-Pol codificadas do HIV em células infectadas pelo vírus, prevenindo a formação de partículas virais infecciosas maduras.

O darunavir liga-se firmemente à protease do HIV-1 com  $K_D$  de  $4,5 \times 10^{-12}$  M. O darunavir mostra resistência aos efeitos das Mutações Associadas com Resistência (RAMs) aos inibidores de protease.

O darunavir não inibe nenhuma das 13 proteases celulares humanas testadas.

### **Atividade antiviral in vitro**

O darunavir exibe atividade contra cepas de laboratório e isolados clínicos de HIV-1 e cepas de laboratório de HIV-2 em linhagens de células T agudamente infectadas, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos com valores medianos de  $CE_{50}$  (concentração efetiva 50%) variando entre 1,2 a 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/mL). O darunavir demonstra atividade antiviral in vitro contra um amplo painel do grupo M de HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) e isolados primários do grupo O com valores de  $CE_{50}$  variando de < 0,1 a 4,3 nM. Esses valores de  $CE_{50}$  estão bem abaixo da faixa de concentração de toxicidade celular de 50% de 87mcM a > 100mcM.

O valor de  $CE_{50}$  do darunavir aumenta por um fator mediano de 5,4 na presença de soro humano. O darunavir mostrou atividade antiviral sinérgica quando estudado em combinação com os inibidores de protease ritonavir, nelfinavir ou amprenavir e atividade antiviral aditiva quando estudada em combinação com os inibidores de protease indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir ou tipranavir, os ITRNs zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir, entricitabina ou tenofovir, os ITRNs etravirina, nevirapina, delavirdina, rilpivirina ou efavirenz e o inibidor de fusão enfuvirtida. Não foi observado antagonismo entre o darunavir e qualquer um desses antirretrovirais.

### **Resistência in vitro**

A seleção in vitro de vírus de HIV-1 selvagem resistente a darunavir foi demorada (> 3 anos). Os vírus selecionados foram incapazes de crescer na presença de concentrações de darunavir acima de 400 nM. Os vírus selecionados nessas condições e mostrando sensibilidade diminuída ao darunavir (intervalo: 23 a 50 vezes) abrigavam 2 a 4 substituições de aminoácidos no gene da protease. A diminuição da suscetibilidade dos vírus emergentes ao darunavir no experimento não pode ser explicado pelo aparecimento dessas mutações nas proteases.

A seleção in vitro de HIV-1 resistente a darunavir (intervalo: 53 a 641 vezes o “fold change” [FC] em valores de  $CE_{50}$ ) de 9 cepas de HIV-1 abrigando múltiplas RAMs a inibidores de protease resultou no surgimento global de 22 mutações na protease, das quais L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V e I84V estavam presentes em mais da metade dos 9 isolados resistentes a darunavir. Um mínimo de 8 dessas mutações selecionadas in vitro para o darunavir, das quais pelo menos 2 já estavam

presentes na protease antes da seleção, foram necessárias na protease do HIV-1 para tornar um vírus resistente (FC > 10) a darunavir.

Em 1113 isolados clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir e em 886 isolados na linha de base, de pacientes recrutados nos estudos POWER 1 e POWER 2 e na análise do POWER 3, apenas os subgrupos com >10 RAMs a inibidor de protease mostraram uma mediana de FC >10 para darunavir.

### **Resistência cruzada in vitro**

Resistência cruzada foi observada entre os inibidores de protease de HIV. O darunavir tem uma redução de sensibilidade < 10 vezes contra 90% dos 3309 isolados clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir mostrando que os vírus resistentes à maioria dos inibidores de protease permanecem sensíveis ao darunavir.

Sete dos 9 vírus resistentes ao darunavir selecionados de vírus resistentes a inibidores de protease, tinham dados fenotípicos para tipranavir. Seis deles mostraram um FC < 3 para tipranavir, indicativo de resistência cruzada limitada entre esses dois inibidores de protease.

A ocorrência de resistência cruzada entre darunavir e os inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa, os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, os inibidores de entrada ou o inibidor de integrase não é provável, pois os alvos virais para esses inibidores são diferentes.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

As propriedades farmacocinéticas de **Prezista**<sup>®</sup>, coadministrado com ritonavir, foram avaliadas em voluntários sadios adultos e em pacientes infectados pelo HIV-1. A exposição ao darunavir foi maior em pacientes infectados pelo HIV-1 do que em voluntários sadios. A exposição aumentada ao darunavir em pacientes infectados pelo HIV-1 em comparação a voluntários sadios pode ser explicada pelas maiores concentrações de glicoproteína ácida alfa-1 (AAG) em pacientes infectados pelo HIV-1, resultando em maior ligação do darunavir à AAG plasmática e, portanto, maiores concentrações plasmáticas.

O darunavir é metabolizado principalmente pela CYP3A. O ritonavir inibe a CYP3A, aumentando, dessa forma, as concentrações plasmáticas de darunavir de forma considerável.

### **Absorção**

O darunavir foi rapidamente absorvido após a administração oral. Em geral, a concentração plasmática máxima de darunavir na presença de baixa dose de ritonavir é atingida dentro de 2,5 - 4,0 horas.

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de **Prezista**<sup>®</sup> isolado foi de, aproximadamente, 37% e aumentou para aproximadamente 82% na presença de 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia. O efeito de potencialização da farmacocinética global pelo ritonavir foi um aumento de aproximadamente 14 vezes na exposição sistêmica ao darunavir quando uma dose única de 600 mg de **Prezista**<sup>®</sup> foi administrada oralmente em combinação com ritonavir (100 mg 2x/dia).

Quando administrado na ausência de alimentos, a biodisponibilidade relativa de **Prezista**<sup>®</sup> na presença de baixa dose de ritonavir é 30% menor em comparação a tomada com alimentos. Portanto, os comprimidos de **Prezista**<sup>®</sup> devem ser tomados com ritonavir e com alimentos. O tipo de alimento não afeta a exposição ao darunavir.

### **Distribuição**

Aproximadamente 95% do darunavir estão ligados à proteína plasmática. O darunavir se liga principalmente à glicoproteína ácida alfa-1 plasmática.

### **Metabolismo**

Experimentos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicam que o darunavir sofre, principalmente, metabolismo oxidativo. O darunavir é extensivamente metabolizado pelo sistema CYP hepático e quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A4. Um estudo com <sup>14</sup>C-darunavir em voluntários sadios mostrou que a maior parte da radioatividade no plasma após uma dose única de 400/100 mg de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir deveu-se ao fármaco mãe. Pelo menos 3 metabólitos oxidativos do darunavir foram identificados em seres humanos; todos mostraram atividade que foi pelo menos 10 vezes menor que a atividade do darunavir contra o HIV selvagem.

### **Eliminação**

Após uma dose de 400/100 mg de <sup>14</sup>C-darunavir/ritonavir, aproximadamente 79,5% e 13,9% da dose de <sup>14</sup>C-darunavir administrada pode ser recuperada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir inalterado representou aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada, nas fezes e na urina, respectivamente. A meia-vida de eliminação terminal do darunavir foi de, aproximadamente, 15 horas quando combinado com ritonavir. A depuração intravenosa de darunavir isolado (150 mg) e na presença de baixa dose de ritonavir foi de 32,8 L/h e 5,9 L/h, respectivamente.

### **Populações especiais**

Pacientes pediátricos:

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir em 74 pacientes pediátricos previamente tratados, na faixa etária de 6 a <18 anos de idade e pesando pelo menos 20 kg, mostrou que a administração de doses baseadas no peso corpóreo resultou em exposição ao darunavir comparável àquela em adultos recebendo **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg 2x/dia). Os valores medianos da AUC<sub>12h</sub> e C<sub>0h</sub> de darunavir (faixa), nesta população de pacientes pediátricos, foram 61,6 mcg.h/mL (35,9 - 100,8) e 3,7 mcg/mL (1,8 - 7,2), respectivamente.

Idosos:

A análise da farmacocinética da população em pacientes infectados pelo HIV-1 mostrou que a farmacocinética de **Prezista**<sup>®</sup> não é consideravelmente diferente na faixa etária (18 a 75 anos) avaliada em pacientes infectados pelo HIV.

#### Sexo:

A análise da farmacocinética da população mostrou uma exposição ligeiramente maior ao darunavir em mulheres infectadas pelo HIV em comparação aos homens. Essa diferença não é clinicamente relevante.

#### Insuficiência renal:

Os resultados de um estudo de equilíbrio de massa com <sup>14</sup>C-darunavir/ritonavir mostrou que aproximadamente 7,7% da dose de darunavir administrada é excretada na urina com o fármaco inalterado. Embora **Prezista**<sup>®</sup> não tenha sido estudado em pacientes com insuficiência renal, a análise da farmacocinética da população mostrou que a farmacocinética de **Prezista**<sup>®</sup> não foi significativamente afetada em pacientes infectados pelo HIV com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina entre 30 - 60 mL/min, n=20).

#### Insuficiência hepática:

O darunavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Em um estudo de dose múltipla com **Prezista**<sup>®</sup> coadministrado com ritonavir (600/100 mg) duas vezes ao dia, foi demonstrado que os parâmetros farmacocinéticos de darunavir no estado de equilíbrio em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A, n=8) e moderada (Child-Pugh classe B, n=8) foram comparáveis aos pacientes saudáveis. O efeito da insuficiência hepática grave sobre a farmacocinética de darunavir não foi estudado.

#### Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicologia em animais foram conduzidos com darunavir isolado em camundongos, ratos e cães e em combinação com ritonavir em ratos e cães.

Em estudos de toxicidade crônica em ratos e cães, houve apenas efeitos limitados do tratamento com darunavir. No rato, os órgãos-alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, o fígado e a tireoide, observados com 100 mg/kg/dia e acima e em exposições abaixo dos níveis clínicos. Uma redução variável, mas limitada, dos parâmetros relacionados aos glóbulos vermelhos foi observada, junto com aumentos no tempo de tromboplastina parcial ativada. As alterações observadas no fígado e na tireoide foram consideradas como reflexo de uma resposta adaptativa à indução enzimática no rato, mais que um efeito adverso. Em estudos de toxicidade combinada com ritonavir, não foram relatados órgãos-alvo adicionais de toxicidade em ratos. No cão, não foram identificados achados de toxicidade importantes ou órgãos-alvo em doses até 120 mg/kg/dia e exposições equivalentes à exposição clínica na dose recomendada.

Em um estudo conduzido em ratos, não houve efeito sobre o acasalamento ou a fertilidade com até 1000 mg/kg/dia de **Prezista®** e níveis de exposição (AUC – 0,5 vezes) inferiores aos de seres humanos na dose clinicamente recomendada. Até os mesmos níveis de dose, não foi observada teratogenicidade com darunavir em ratos e coelhos quando tratados isoladamente nem em camundongos quando tratados em combinação com ritonavir. Adicionalmente, ratos tratados com combinação com ritonavir não mostraram teratogenicidade com o aumento nos níveis de exposição que são maiores que aqueles com a dose clínica recomendada em humanos. Em uma avaliação do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, o darunavir com e sem ritonavir, causou uma redução transitória do peso corpóreo da ninhada durante a lactação. Isso foi atribuído à exposição ao fármaco através do leite. Nenhuma das funções pós-desmame foi afetada com o darunavir isolado ou em combinação com o ritonavir. Em ratos jovens diretamente tratados com o darunavir (de 20 mg/kg a 1.000 mg/kg) até os dias 23 a 26 de idade, observou-se mortalidade e, em alguns dos animais, convulsões. Neste intervalo de idade, as exposições no plasma, fígado e cérebro foram dependentes da dose e da idade e foram consideravelmente maiores do que as observadas em ratos adultos. Esses achados foram atribuídos à ontogenia das enzimas hepáticas do CYP450 envolvidas no metabolismo do darunavir e na imaturidade da barreira hematoencefálica. Não foi observada mortalidade relacionada ao tratamento em ratos jovens que receberam 1.000 mg/kg de darunavir (dose única) no Dia 26 de idade ou 500 mg/kg (doses repetidas) do Dia 23 ao 50 de idade, e as exposições e o perfil de toxicidade foram comparáveis aos observados em ratos adultos. Devido às incertezas relativas à taxa de desenvolvimento da barreira hematoencefálica humana e enzimas hepáticas, **Prezista®**/ritonavir não deve ser administrado em pacientes com idade inferior a 3 anos.

O darunavir foi avaliado para potencial carcinogênico por administração via gavagem oral a camundongos e ratos até 104 semanas. As doses diárias de 150, 450 e 1.000 mg/kg foram administradas a camundongos e doses de 50, 150 e 500 mg/kg foram administradas a ratos. Aumentos relacionados à dose nas incidências de adenomas e carcinomas hepatocelulares foram observados em machos e fêmeas das duas espécies. Adenomas foliculares da tireoide foram observados em ratos machos. A administração do darunavir não causou aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outra neoplasia benigna ou maligna em camundongos ou ratos. Os achados hepatocelulares observados em roedores são considerados de relevância limitada em humanos. A administração repetida do darunavir a ratos causou indução de enzimas microsossomais hepáticas e aumento da eliminação de hormônios da tireoide, o que predispõe ratos, mas não humanos, a neoplasias da tireoide. Nas doses mais altas testadas, as exposições sistêmicas (com base na AUC) ao darunavir foram entre 0,4 e 0,7 vezes (camundongos) e 0,7 e 1 vezes (ratos), em relação às observadas em humanos nas doses terapêuticas recomendadas (600/100 mg duas vezes ao dia ou 800/100 mg uma vez ao dia).

O darunavir não foi mutagênico nem genotóxico em uma bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo mutação reversa bacteriana (Ames), aberração cromossômica em linfócitos humanos e teste de micronúcleo *in vivo* em camundongos.

## CONTRAINDICAÇÕES

**Prezista®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao darunavir ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

O darunavir e o ritonavir são ambos inibidores da isoenzima CYP3A do citocromo P450 e, portanto, **Prezista®**/ritonavir não devem ser administrados concomitantemente com medicamentos com depuração altamente dependente da CYP3A e para os quais o aumento das concentrações plasmáticas está associado a eventos graves e/ou com risco de vida (índice terapêutico estreito). Esses medicamentos incluem astemizol, alfuzosina, colchicina (em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática), dronedarona, sildenafila (quando usado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar), sinvastatina, lovastatina, terfenadina, midazolam (oral), triazolam, cisaprida, pimizida, ranolazina, e alcaloides do ergot (por exemplo: ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina).

Pacientes fazendo uso de **Prezista®** não devem usar medicamentos contendo rifampicina ou Erva de São João já que a administração concomitante pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas de darunavir. Isso pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser informados que o tratamento antirretroviral não cura o HIV e não se mostrou capaz de prevenir a transmissão do HIV. As precauções apropriadas para evitar a transmissão do HIV devem ser adotadas.

**Prezista®**/ritonavir não deve ser usado em crianças com idade inferior a 6 anos devido à toxicidade observada em ratos jovens que receberam doses de darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) até os 23 e 26 dias de idade.

Não foram realizados estudos em crianças com menos de 6 anos de idade.

A segurança e a eficácia de **Prezista®**/ritonavir, em crianças na faixa etária de 3 a inferior a 6 anos de idade com experiência anterior no tratamento antirretroviral e em pacientes pediátricos que não receberam tratamento anterior, não foi estabelecida.

Pacientes idosos: uma vez que a informação sobre o uso de **Prezista®**/ritonavir em pacientes com idade acima de 65 anos é limitada, recomenda-se cautela ao administrar o medicamento a pacientes idosos, refletindo a maior frequência de função hepática diminuída e de doença concomitante ou outro tratamento.

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de **Prezista®** isolado foi de, aproximadamente, 37% e aumentou para aproximadamente 82% na presença de 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia. O efeito geral de potencialização farmacocinética pelo ritonavir foi um aumento de aproximadamente 14 vezes na exposição sistêmica ao darunavir quando uma única dose de 600 mg de **Prezista®** foi administrada por via oral com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Portanto, **Prezista®** só deve ser utilizado em combinação com baixa dose de ritonavir como um potencializador farmacocinético.

O aumento da dose de ritonavir não afetou de forma significativa as concentrações de darunavir. Não é recomendado alterar a dose de ritonavir.

### **Reações cutâneas graves**

Durante o programa de desenvolvimento clínico (N = 3.063), reações cutâneas graves, que podem vir acompanhadas de febre e/ou elevações das transaminases, foram relatadas em 0,4% dos pacientes. A Síndrome de Stevens-Johnson foi raramente relatada (< 0,1%). Durante a experiência de pós-comercialização foram muito raramente (< 0,01%) relatadas necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda. Descontinue **Prezista**<sup>®</sup> imediatamente se houver o desenvolvimento de sinais ou sintomas de reações cutâneas graves. Essas reações podem incluir, mas não se limitam a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar generalizado, fadiga, dores musculares ou nas articulações, bolhas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e/ou eosinofilia.

Erupção cutânea (de todas as gravidades, independente da causa) ocorreu em 10,3% dos pacientes tratados com **Prezista**<sup>®</sup>. A ocorrência de erupção cutânea foi, na maioria das vezes, de leve a moderada ocorrendo frequentemente nas primeiras quatro semanas de tratamento e desaparecendo com a administração contínua. A taxa de descontinuação devido à erupção cutânea em pacientes tratados com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir foi de 0,5%.

Erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em pacientes previamente tratados recebendo regimes contendo **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir + raltegravir comparado a pacientes recebendo **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. No entanto, erupção cutânea considerada relacionada à medicação ocorreu em taxas similares para todos os três grupos. Estas erupções cutâneas foram consideradas de intensidade leve a moderada e não limitaram o tratamento; não houve descontinuação do tratamento devido à erupção cutânea.

O darunavir contém uma porção sulfonamida. **Prezista**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com alergia conhecida à sulfonamida. Em estudos clínicos com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, a incidência e a gravidade de erupção cutânea foram semelhantes em pacientes com ou sem história de alergia à sulfonamida.

### **Pacientes com condições coexistentes**

Insuficiência hepática:

A hepatite induzida por medicamentos (por exemplo: hepatite aguda, hepatite citolítica) foi relatada com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Durante o programa de desenvolvimento clínico (N=3063), hepatite foi relatada em 0,5% dos pacientes que receberam a terapia de combinação com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Os pacientes com doença hepática pré-existente, incluindo hepatite crônica ativa B ou C, têm um risco aumentado para alterações da função hepática que incluem eventos adversos hepáticos graves.

Casos pós-comercialização de danos hepáticos, incluindo algumas fatalidades, foram relatados. Estes ocorreram geralmente nos pacientes com doença avançada pelo HIV-1 que receberam várias medicações

concomitantes, tendo comorbidades incluindo co-infecção de hepatite B ou C e/ou desenvolvimento da síndrome inflamatória da reconstituição imune. Uma relação causal com a terapia de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir não foi estabelecida.

Testes laboratoriais apropriados devem ser realizados antes de iniciar a terapia com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e os pacientes devem ser monitorados durante o tratamento. O monitoramento dos níveis de AST/ALT deve ser considerado nos pacientes com hepatite crônica, cirrose ou em pacientes que têm aumento das transaminases pré-tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir.

No caso do surgimento de ou piora da insuficiência hepática (incluindo aumento clinicamente significativa de enzimas hepáticas e/ou de sintomas tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, hipersensibilidade hepática e hepatomegalia) em pacientes que utilizam **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, deve-se considerar a interrupção ou descontinuação do tratamento.

#### Insuficiência renal:

Considerando que a depuração renal do darunavir é limitada, uma redução na depuração total do organismo não é esperada em pacientes com insuficiência renal. Uma vez que o darunavir e o ritonavir estão amplamente ligados às proteínas plasmáticas, não é provável que eles sejam removidos de forma significativa por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

#### Pacientes hemofílicos:

Houve relatos de aumento de hemorragias, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemoartrose em pacientes com hemofilia do tipo A e B tratados com inibidores de protease. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi mantido ou reintroduzido caso tenha sido descontinuado. Uma relação causal foi sugerida, embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado. Portanto, os pacientes hemofílicos devem ser informados sobre a possibilidade de aumento de sangramento.

#### Hiperglicemia:

A ocorrência de diabetes mellitus, hiperglicemia ou descompensação de diabetes mellitus preexistente tem sido relatada em pacientes recebendo terapia antirretroviral, incluindo inibidores de protease. Em alguns desses pacientes a hiperglicemia era grave e em alguns casos também estava associada à cetoacidose. Muitos pacientes apresentavam condições médicas graves, algumas das quais necessitaram de tratamento com agentes associados ao desenvolvimento de diabetes mellitus ou hiperglicemia.

#### Distribuição lipídica e distúrbios metabólicos:

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada com a redistribuição da gordura corpórea (lipodistrofia) em pacientes infectados pelo HIV. As consequências a longo prazo desses eventos são



atualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo de ação é incompleto. Foi levantada a hipótese de uma conexão entre lipomatose visceral e inibidores de protease e lipoatrofia e ITRNs. Um maior risco de lipodistrofia foi associado com fatores individuais, tais como idade avançada e fatores relacionados ao medicamento, tais como maior duração do tratamento antirretroviral e distúrbios metabólicos associados. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição da gordura. Deve-se levar em consideração a medida dos lipídeos séricos e a glicemia em jejum. Os distúrbios lipídicos devem ser gerenciados como clinicamente apropriado.

#### Síndrome inflamatória da reconstituição imune:

Em pacientes infectados pelo HIV com deficiência imunológica grave no momento da instituição da terapia antirretroviral combinada, uma reação inflamatória a patógenos que estavam assintomáticos ou infecções oportunistas residuais pode surgir e causar condições clínicas graves ou piora dos sintomas. Tipicamente, tais reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses do tratamento com terapia antirretroviral combinada. Exemplos relevantes são: retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados e o tratamento instituído quando necessário.

Doenças autoimunes, como doença de Graves, também têm sido relatadas durante a reconstituição imunológica. Entretanto, o tempo para o início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

#### Interações Medicamentosas:

O darunavir e o ritonavir são ambos inibidores das isoenzimas CYP3A e CYP2D6 e inibidores da P-gp. A co-administração de **Prezista**<sup>®</sup> e ritonavir com medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A, CYP2D6 ou transportado pela P-gp pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de tais medicamentos, o que poderia aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e eventos adversos.

O darunavir é metabolizado pela CYP3A. É esperado que os medicamentos que induzem a atividade da CYP3A aumentem a depuração do darunavir, resultando em concentrações plasmáticas do darunavir menores. A administração concomitante do darunavir e de outros medicamentos que inibem a CYP3A pode diminuir a depuração do darunavir e pode resultar em concentrações plasmáticas do darunavir aumentadas.

#### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de **Prezista**<sup>®</sup> em combinação com ritonavir sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas. No entanto, foi relatada vertigem -em alguns pacientes durante o tratamento com esquemas contendo **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e deve ser considerada quando se avalia a capacidade do paciente em dirigir veículos ou utilizar máquinas.

#### Gravidez (Categoria B) e Lactação

Não existem estudos controlados com darunavir em mulheres grávidas. Os estudos em animais não mostraram evidência de toxicidade sobre o desenvolvimento ou efeito na função reprodutora e na fertilidade.

**Prezista®**/ritonavir somente devem ser utilizados durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Não existe informação se o darunavir é excretado no leite humano. Os estudos em ratos demonstraram que o darunavir é excretado no leite. Devido ao potencial de transmissão do HIV e o potencial para eventos adversos graves em lactentes, as mães devem ser instruídas para não amamentar durante o tratamento com **Prezista®**.

Em ratos, **Prezista®** não teve efeito sobre o acasalamento e a fertilidade.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### **Pacientes idosos**

Uma vez que a informação sobre o uso de **Prezista®**/ritonavir em pacientes com idade acima de 65 anos é limitada, recomenda-se cautela ao administrar o medicamento em pacientes idosos, refletindo a maior frequência de função hepática diminuída e de doença concomitante ou outro tratamento.

#### **Pacientes pediátricos**

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir em 74 pacientes pediátricos previamente tratados, na faixa etária de 6 a <18 anos de idade e pesando pelo menos 20 kg, mostrou que a administração de doses baseadas no peso corpóreo, resultou em exposição ao darunavir comparável àquela em adultos recebendo **Prezista®**/ritonavir (600/100 mg 2x/dia). Os valores medianos da AUC<sub>12h</sub> e C<sub>0h</sub> de darunavir (faixa), nesta população de pacientes pediátricos foram 61,6 mcg.h/mL (33,9 - 100,8) e 3,7 mcg/mL (1,8 - 7,2), respectivamente.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

A hepatite induzida por medicamentos (por exemplo: hepatite aguda, hepatite citolítica) foi relatada com **Prezista®**/ritonavir. Durante o programa de desenvolvimento clínico (N=3063), hepatite foi relatada em 0,5% dos pacientes que receberam a terapia de combinação com **Prezista®**/ritonavir. Os pacientes com doença hepática pré-existente, incluindo hepatite crônica ativa B ou C, têm um risco aumentado para alterações da função hepática que incluem eventos adversos hepáticos graves.

Os casos pós-comercialização de danos hepáticos, incluindo algumas fatalidades, foram relatados. Estes ocorreram geralmente nos pacientes com doença avançada pelo HIV-1 que receberam várias medicações concomitantes, tendo comorbidades incluindo co-infecção de hepatite B ou C e/ou desenvolvimento da

síndrome inflamatória da reconstituição imune. Uma relação causal com a terapia de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir não tem sido estabelecida.

Testes laboratoriais apropriados devem ser realizados antes de iniciar a terapia com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e os pacientes devem ser monitorados durante o tratamento. O monitoramento de aumentos de AST/ALT deve ser considerada nos pacientes com hepatite crônica, cirrose ou em pacientes que têm aumento das transaminases no pré-tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir.

Em caso de evidência de uma nova ou piora da insuficiência hepática (incluindo aumento clinicamente significativa de enzimas hepáticas e/ou de sintomas tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, hipersensibilidade hepática e hepatomegalia) em pacientes que utilizam **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, deve-se considerar a interrupção ou descontinuação do tratamento.

#### **Pacientes com insuficiência renal**

Considerando que a depuração renal do darunavir é limitada, uma redução na depuração total do organismo não é esperada em pacientes com insuficiência renal. Uma vez que o darunavir e o ritonavir estão amplamente ligados às proteínas plasmáticas, não é provável que eles sejam removidos de forma significativa por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

#### **Pacientes hemofílicos**

Houve relatos de aumento de hemorragias, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemoartrose em pacientes com hemofilia do tipo A e B tratados com Inibidores de Protease. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi mantido ou reintroduzido caso tenha sido descontinuado. Uma relação causal foi sugerida, embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado. Portanto, os pacientes hemofílicos devem ser informados sobre a possibilidade de aumento de sangramento.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Darunavir quando usado em combinação com o ritonavir é um inibidor da CYP3A, CYP2D6 e P-gp. A coadministração de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A, CYP2D6 ou transportados pela P-gp pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de tais medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e eventos adversos.

#### **Medicamentos antirretrovirais**

##### **Inibidores da transferência da cadeia pela integrase**

- dolutegravir

**Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) não tem um efeito clínico relevante na exposição do dolutegravir. Usando estudos cruzados de comparações com dados históricos de farmacocinética, dolutegravir não teve efeito clínico relevante da farmacocinética de darunavir. **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir pode ser usado concomitantemente com dolutegravir sem ajuste de dose.

- elvitegravir

Quando **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) é usado em combinação com elvitegravir, a dose de elvitegravir deve ser de 150 mg uma vez ao dia. A farmacocinética e recomendações de dose para outras doses de darunavir ou com elvitegravir/cobicistato não foram estabelecidas. Dessa forma, a administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, em doses diferentes de 600/100 mg duas vezes ao dia, com elvitegravir não é recomendada. A administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e elvitegravir na presença de cobicistato não é recomendada.

- raltegravir

Alguns estudos clínicos sugerem que o raltegravir pode causar uma diminuição moderada nas concentrações plasmáticas de darunavir. No momento, o efeito do raltegravir sobre as concentrações plasmáticas de darunavir, aparentemente, não é clinicamente relevante. A coadministração de **Prezista**<sup>®</sup> com baixa dose de ritonavir e raltegravir pode ser usada sem ajustes de dose.

**Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs):**

- didanosina

**Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) não afetou significativamente a exposição da didanosina. O uso combinado de **Prezista**<sup>®</sup> com baixa dose de ritonavir coadministrados com didanosina pode ser usado sem ajustes de dose.

Recomenda-se que a didanosina seja administrada com o estômago vazio. Portanto, a didanosina deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (que são administrados com alimentos).

- fumarato de tenofovir desopoxila

Os resultados de um estudo de interação com tenofovir (300 mg de fumarato de disoproxil tenofovir uma vez ao dia) demonstraram que houve aumento de 22% na exposição sistêmica ao tenofovir quando este foi coadministrado com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (300/100 mg duas vezes ao dia). Esse achado não é considerado clinicamente relevante. Não houve alteração na excreção urinária de tenofovir ou darunavir durante a coadministração. O tenofovir não teve influência significativa na exposição de darunavir. Não é necessário ajustar as doses de **Prezista**<sup>®</sup>, ritonavir ou fumarato de disoproxil tenofovir quando esses medicamentos são coadministrados.

- Outros ITRNs

Com base nas diferentes vias de eliminação de outros ITRNs (zidovudina, zalcitabina, entricitabina, estavudina, lamivudina e abacavir) que são excretados principalmente por via renal, não são esperadas interações entre esses medicamentos e **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir.

#### **Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs)**

##### **- delavirdina**

A administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e delavirdina pode aumentar a concentração de darunavir e delavirdina (pela inibição da CYP3A). A dose apropriada de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e delavirdina não foi estabelecida. A combinação de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e delavirdina não é recomendada.

##### **- etravirina**

Em um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia) e etravirina, houve diminuição de 37% da exposição à etravirina na presença de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e nenhuma alteração relevante na exposição ao darunavir. Portanto, **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir podem ser administrados concomitantemente a 200 mg de etravirina duas vezes ao dia sem ajustes de dose.

##### **- efavirenz**

Em um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (300/100 mg 2x/dia) e efavirenz (600 mg uma vez ao dia) foi observada uma redução de 13% da exposição ao darunavir na presença de efavirenz. A exposição ao efavirenz aumentou em 21% quando administrado em combinação com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Uma vez que essa diferença não é considerada clinicamente relevante, a combinação de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e efavirenz pode ser usada sem ajustes da dose.

##### **- nevirapina**

Os resultados de um estudo de interação com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) e nevirapina (200 mg duas vezes ao dia) demonstrou que a exposição ao darunavir não foi afetada quando este foi coadministrado com nevirapina. A exposição à nevirapina aumentou em 27% (em comparação a controles históricos) quando administrada em combinação com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Uma vez que essa diferença não é considerada clinicamente relevante, a combinação de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e nevirapina pode ser usada sem ajustes da dose.

##### **- rilpivirina**

Em um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (800/100 mg uma vez ao dia) e rilpivirina (150 mg uma vez ao dia), nenhum efeito clinicamente relevante sobre a exposição a darunavir foi observado. A exposição à rilpivirina aumentou em 130% (2,3 vezes) quando administrada em combinação com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Uma vez que esta diferença não é considerada clinicamente relevante, a combinação de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e rilpivirina pode ser usada sem ajustes de dose.

### **Inibidores de protease do HIV (IPs)**

#### **- ritonavir**

O efeito potencializador da farmacocinética pelo ritonavir resultou em um aumento aproximado de 14 vezes na exposição sistêmica de darunavir quando uma única dose de 600 mg de **Prezista**<sup>®</sup> foi administrada por via oral em combinação com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Portanto, **Prezista**<sup>®</sup> só deve ser administrado em combinação com baixa dose de ritonavir como um potencializador farmacocinético.

#### **- lopinavir/ritonavir**

Resultados de estudos de interação com **Prezista**<sup>®</sup> com ou sem ritonavir e lopinavir/ritonavir (1200 mg de darunavir 2x/dia com ou sem 100 mg de ritonavir 2x/dia e lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/dia ou 533/133,3 mg 2x/dia) demonstraram uma diminuição de 40% na exposição do darunavir (AUC). As doses apropriadas desta combinação não foram estabelecidas. Consequentemente, não se recomenda a coadministração de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com lopinavir/ritonavir.

#### **- saquinavir**

Em um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup> (400 mg duas vezes ao dia), saquinavir (1000 mg duas vezes ao dia) e ritonavir (100 mg duas vezes ao dia), a exposição ao darunavir foi reduzida em 26% na presença de saquinavir/ritonavir; a exposição ao saquinavir não foi afetada pela presença de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Não se recomenda combinar saquinavir e **Prezista**<sup>®</sup>, com ou sem baixa dose de ritonavir.

#### **- atazanavir**

Um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) e atazanavir (300 mg uma vez ao dia) demonstrou que a exposição sistêmica ao darunavir e atazanavir não foi significativamente afetada quando ambos foram coadministrados. O atazanavir pode ser coadministrado com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir.

#### **- indinavir**

Em um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) e indinavir (800 mg duas vezes ao dia), a exposição ao darunavir foi aumentada em 24% na presença de indinavir/ritonavir; a exposição ao indinavir foi aumentada em 23% na presença de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Quando coadministrado com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, um ajuste na dose de indinavir de 800 mg duas vezes ao dia para 600 mg duas vezes ao dia pode ser justificado em caso de intolerância.

#### **- Outros Inibidores de Protease do HIV**

A coadministração de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e de outros inibidores de protease além de lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir e indinavir não foi estudada. Portanto, tal coadministração não é recomendada.

### **Antagonista CCR5**

Quando usado em combinação com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, a dose de maraviroque deve ser de 150 mg duas vezes ao dia.

Um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e maraviroque (150 mg duas vezes ao dia) demonstrou que, na presença de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, a exposição de maraviroque foi aumentada em 305%. Não houve efeito aparente do maraviroque na exposição de darunavir/ritonavir.

### **Outros medicamentos**

#### **Agentes redutores de ácido**

##### **Antiácidos**

- hidróxido de alumínio/magnésio, carbonato de cálcio

Nenhuma interação é esperada entre antiácidos e **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e antiácidos podem ser usados concomitantemente sem ajuste de dose.

#### **Antagonistas de receptor H<sub>2</sub>**

- ranitidina

A coadministração de ranitidina (150 mg duas vezes ao dia) e **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) não afetou a exposição ao darunavir. **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir podem ser coadministrados com antagonistas de receptor H<sub>2</sub> sem ajustes da dose.

#### **Inibidores de bomba de Próton**

- esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol

A coadministração de omeprazol (20 mg uma vez ao dia) e **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) não afetou a exposição ao darunavir. **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e inibidores da bomba de próton podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

#### **Antagonista do adrenoreceptor Alfa-1**

- alfuzosina

A exposição ao alfuzosin pode ser aumentada quando administrado concomitantemente ao **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. O uso concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com alfuzosin é contraindicado.

#### **Antianginosos**

- ranolazina

A exposição da ranolazina pode ser aumentada (inibição da CYP3A) quando coadministrada com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. O uso concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com ranolazina é contraindicado.

### **Antiarrítmicos**

- bepridil, disopiramida, dronedarona, flecainida, mexiletina, propafenona, lidocaína sistêmica, quinidina e amiodarona

A exposição a esses medicamentos pode ser aumentada quando coadministrados com **Prezista**®/ritonavir. Recomenda-se cautela e o monitoramento terapêutico de antiarrítmicos, quando disponível. O uso concomitante de **Prezista**®/ritonavir com dronedarona é contraindicado.

- digoxina

Um estudo de interação com **Prezista**®/ritonavir (600/100 mg 2 vezes ao dia) e uma dose única de digoxina (0,4 mg) mostrou um aumento da AUC<sub>last</sub> de digoxina de 77% [(a razão da média dos mínimos quadrados (LSM)] foi de 1,77 com IC de 90% de 0,90 a 3,50). Recomenda-se que a dose mais baixa de digoxina deva ser inicialmente prescrita e deve haver titulação de dose de digoxina para que se obtenha o efeito clínico desejado quando coadministrada com **Prezista**®/ritonavir. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitoradas para auxiliar na titulação.

### **Antibacterianos**

- claritromicina

Um estudo de interação entre **Prezista**®/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) e claritromicina (500 mg duas vezes ao dia) mostrou um aumento de 57% na exposição à claritromicina, enquanto que a exposição ao darunavir não foi afetada. Para pacientes com insuficiência renal, uma redução da dose de claritromicina deve ser considerada. Consulte a bula de claritromicina sobre a dose recomendada.

### **Anticoagulantes**

- apixabana, etexilato de dabigatрана, rivaroxabana

A coadministração de **Prezista**®/ritonavir com esses anticoagulantes pode aumentar a concentração desses últimos (inibição da CYP3A e/ou da glicoproteína-P). A dose recomendada de apixabana quando administrado concomitantemente com **Prezista**®/ritonavir é de 2,5 mg duas vezes ao dia. A combinação de **Prezista**®/ritonavir com etexilato de dabigatрана deve ser usada com cautela e não é recomendada em pacientes com insuficiência renal severa. A administração concomitante de **Prezista**®/ritonavir e rivaroxabana não é recomendada.

- varfarina

As concentrações de varfarina podem ser afetadas quando coadministrada com **Prezista**®/ritonavir. Recomenda-se que a razão normalizada internacional (INR) seja monitorada quando a varfarina é combinada com **Prezista**®/ritonavir.



### **Anticonvulsivantes**

- fenobarbital e fenitoína

O fenobarbital e a fenitoína são indutores das enzimas do citocromo P450. **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir não devem ser usados em combinação com esses medicamentos, pois a coadministração pode causar reduções significativas nas concentrações plasmáticas de darunavir, resultando em perda do efeito terapêutico de **Prezista**<sup>®</sup>.

- carbamazepina

Um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg 2 vezes ao dia) e carbamazepina (200 mg 2 vezes ao dia) mostrou que a exposição ao darunavir, administrado concomitantemente ao ritonavir não foi afetada pela carbamazepina. A exposição ao ritonavir (AUC<sub>12h</sub>) diminuiu em 49%. Para a carbamazepina, a AUC<sub>12h</sub> aumentou em 45%. Não se recomenda ajuste de dose para **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Se houver necessidade de associar **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e carbamazepina, os pacientes devem ser monitorados para eventos adversos potenciais relacionados à carbamazepina. As concentrações da carbamazepina devem ser monitoradas e a sua dose deve ser titulada para uma resposta adequada. Com base nesses achados, a dose da carbamazepina pode precisar ser diminuída de 25% a 50% na presença de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir.

### **Antidepressivos**

- paroxetina e sertralina

Em um estudo de interação entre paroxetina (20 mg uma vez ao dia) ou sertralina (50 mg uma vez ao dia) e **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia), a exposição ao darunavir não foi afetada pela presença de sertralina ou paroxetina. A exposição à sertralina e à paroxetina foi reduzida em 49% e 39%, respectivamente, na presença de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Se os ISRSs forem coadministrados com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, recomenda-se uma titulação cuidadosa da dose do ISRS com base na avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os pacientes em dose estável de sertralina ou paroxetina que iniciarem o tratamento com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, devem ser monitorados quanto à resposta ao antidepressivo.

- amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina e trazodona

O uso concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com esses antidepressivos pode aumentar a concentração desses últimos (inibição da CYP2D6 e/ou da CYP3A). Monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com esses antidepressivos e um ajuste de dose do antidepressivo pode ser necessário.

### **Antifúngicos**

-cetoconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol

O cetoconazol, o itraconazol, o posaconazol e o voriconazol são inibidores potentes da CYP3A e alguns são substratos de CYP3A. O uso sistêmico concomitante desses antifúngicos e **Prezista**®/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir. Simultaneamente, as concentrações plasmáticas de alguns desses antifúngicos podem ser aumentadas por **Prezista**®/ritonavir. Isso foi confirmado em um estudo de interação onde a administração concomitante de cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia) com **Prezista**®/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) aumentou a exposição ao cetoconazol e ao darunavir em 212% e 42%, respectivamente. Quando a coadministração for necessária, a dose diária de cetoconazol ou itraconazol não deve exceder 200 mg. Monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de **Prezista**®/ritonavir com posaconazol. As concentrações plasmáticas de voriconazol podem ser reduzidas na presença de **Prezista**®/ritonavir. Voriconazol não deve ser administrado para pacientes recebendo **Prezista**®/ritonavir, a não ser que uma avaliação da relação risco/benefício justifique o seu uso.

### **Antigotosos**

#### **- colchicina**

O uso concomitante de colchicina e **Prezista**®/ritonavir pode aumentar a exposição à colchicina. Os seguintes ajustes de dose são recomendados para a colchicina. Para o tratamento de episódios agudos de gota em pacientes usando **Prezista**®/ritonavir, a dose recomendada de colchicina é de 0,6 mg, seguida de 0,3 mg após 1 hora. Esse regime de tratamento não deve ser repetido antes de 3 dias. Para a profilaxia de episódios agudos de gota em pacientes tratados com **Prezista**®/ritonavir, é recomendado que a dose de colchicina seja de 0,3 mg uma vez ao dia ou uma vez em dias alternados. Para o tratamento de pacientes com Febre Familiar do Mediterrâneo tratados com **Prezista**®/ritonavir, a dose máxima de colchicina é de 0,6 mg uma vez ao dia (pode ser administrado em doses de 0,3 mg, duas vezes ao dia). A administração concomitante de **Prezista**®/ritonavir e colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática é contraindicada.

### **Anti-histamínicos**

#### **- astemizol, terfenadina**

A exposição a esses anti-histamínicos pode ser aumentada quando administrados concomitantemente com **Prezista**®/ritonavir. O uso concomitante de **Prezista**®/ritonavir com astemizol e terfenadina é contraindicado.

### **Antimaláricos**

Um estudo de interação entre **Prezista**®/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e arteméter/lumefantrina (80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas) mostrou um aumento na exposição à lumefantrina de 2,75 vezes, enquanto a exposição ao darunavir não foi afetada. A exposição ao arteméter e ao seu metabólito ativo, di-hidroartemisinina, diminuiu em 16% e 18%, respectivamente. A combinação de

**Prezista®** e arteméter/lumefantrina pode ser utilizada sem ajustes de dose; no entanto, devido ao aumento na exposição à lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com cautela.

#### **Antimicobactérias**

- rifampicina e rifapentina

A administração concomitante de **Prezista®**/ritonavir com rifampicina e rifapentina pode diminuir a concentração de darunavir (indução da CYP3A), o que pode resultar em uma perda do efeito terapêutico de **Prezista®**. A administração concomitante de **Prezista®**/ritonavir com rifampicina é contraindicada. A administração concomitante de **Prezista®**/ritonavir com rifapentina não é recomendada.

#### **- rifabutina**

A rifabutina é um substrato de enzimas do citocromo P450. Em um estudo de interação, um aumento da exposição sistêmica ao darunavir em 57% foi observado, quando **Prezista®**/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) foi administrado com a rifabutina (150 mg uma vez em dias alternados). Com base no perfil de segurança de **Prezista®**/ritonavir, o aumento da exposição ao darunavir na presença da rifabutina não justifica um ajuste de dose de **Prezista®**/ritonavir. O estudo de interação mostrou exposição sistêmica equivalente para a rifabutina entre o tratamento com 300 mg uma vez ao dia isoladamente e com 150 mg em dias alternados em associação a **Prezista®**/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia), com aumento da exposição ao metabólito ativo 25-*O*-desacetil rifabutina. Uma redução da dose da rifabutina em 75% da dose usual de 300 mg/dia (isto é, 150 mg de rifabutina em dias alternados) e aumento do monitoramento para eventos adversos relacionados à rifabutina é justificada em pacientes que recebem a associação.

#### **Antineoplásicos**

- dasatinibe, everolimo, nilotinibe, vimblastina, vincristina

É esperado um aumento da concentração plasmática desses antineoplásicos quando administrados concomitantemente com **Prezista®**/ritonavir (inibição da CYP3A), resultando em um potencial de eventos adversos usualmente associados com esses agentes. Deve-se ter cautela quando combinar um desses agentes antineoplásicos com **Prezista®**/ritonavir. O uso concomitante de **Prezista®**/ritonavir e everolimo não é recomendado.

#### **Antipsicóticos/Neurolépticos**

- pimozida

O uso concomitante de pimozida com **Prezista®**/ritonavir pode aumentar a exposição à pimozida (inibição da CYP3A e da CYP2D6). O uso concomitante de **Prezista®**/ritonavir com pimozida é contraindicado.

- risperidona, tioridazina

O uso concomitante de risperidona ou tioridazina com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir pode aumentar a exposição a esses antipsicóticos (inibição da CYP2D6 e/ou P-gp). Uma diminuição das doses de risperidona ou tioridazina pode ser necessária quando administradas concomitantemente com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir.

- quetiapina

O uso concomitante de quetiapina com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir pode aumentar a exposição a quetiapina (inibição da CYP3A). A dose de quetiapina deve ser reduzida substancialmente quando administrada concomitantemente com **Prezista**<sup>®</sup>. Para maiores detalhes, verificar as informações de prescrição da quetiapina.

### **Beta-Bloqueadores**

- carvedilol, metoprolol, timolol

A administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com beta-bloqueadores pode aumentar as concentrações do beta-bloqueador (inibição da CYP2D6). Monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitantemente de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com beta-bloqueadores e uma dose menor dos beta-bloqueadores deve ser considerada.

### **Bloqueadores de canais de cálcio**

- anlodipino, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina e verapamil

A exposição aos bloqueadores de canal de cálcio pode aumentar quando **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir são usados concomitantemente (inibição da CYP2D6 e/ou da CYP3A). Cautela é justificada e recomenda-se um monitoramento clínico cuidadoso.

### **Contraceptivos**

Os resultados de um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e etinilestradiol e noretisterona demonstrou que a exposição sistêmica a etinilestradiol e noretisterona no estado de equilíbrio foi diminuída para 44% e 14%, respectivamente. Portanto, recomenda-se o uso de métodos contraceptivos não-hormonais alternativos.

### **Corticosteroide: Sistêmico/Inalatório/Nasal**

- budesonida, fluticasona, prednisona

O uso concomitante de budesonida sistêmica ou inalatória/nasal, fluticasona ou prednisona e **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas desses corticosteroides. O uso concomitante destes medicamentos pode aumentar os riscos de desenvolvimento de efeitos sistêmicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. Monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com prednisona. Devem ser consideradas alternativas, particularmente para uso a longo prazo.

- dexametasona sistêmica

A dexametasona sistêmica induz a isoenzima CYP3A e, dessa forma, pode reduzir a exposição ao darunavir, o que pode resultar em perda de seu efeito terapêutico. Portanto, essa combinação deve ser usada com cautela.

#### **Antagonistas de receptores endoteliais**

- bosentana

O uso concomitante de bosentana e **Prezista**®/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de bosentana. Em pacientes que estiverem recebendo **Prezista**®/ritonavir por pelo menos 10 dias, inicie bosentana em uma dose de 62,5 mg uma vez ao dia ou uma vez em dias alternados, baseando-se na tolerabilidade individual. Para pacientes em tratamento com bosentana e iniciando o tratamento com **Prezista**®/ritonavir, descontinue o uso de bosentana ao menos 36 horas antes do início do tratamento com **Prezista**®/ritonavir. Após ao menos 10 dias seguidos da iniciação do tratamento com **Prezista**®/ritonavir, retome a bosentana em uma dose de 62,5 mg uma vez ao dia ou uma vez em dias alternados, baseando-se na tolerabilidade individual.

#### **Alcaloides do Ergot**

- ergotamina, ergonovina, di-hidroergotamina e metilergonovina

A exposição aos alcaloides do Ergot pode ser aumentada quando administrado concomitantemente com **Prezista**®/ritonavir. O uso concomitante desses medicamentos é contraindicado.

#### **Agentes de motilidade gastrointestinal**

- cisaprida

A exposição a cisaprida pode ser aumentada quando administrada concomitantemente com **Prezista**®/ritonavir. O uso concomitante desses medicamentos é contraindicado.

#### **Antivirais de ação direta para o vírus da hepatite C (HCV)**

##### **Inibidores de protease NS3-4A**

- boceprevir

Em um estudo de interação entre **Prezista**®/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e boceprevir (800 mg três vezes ao dia), a exposição ao darunavir foi reduzida em 44% e a exposição ao boceprevir foi reduzida em 32%. Não é recomendado coadministrar **Prezista**®/ritonavir com boceprevir.

- telaprevir

Em um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e telaprevir (750 mg a cada 8 horas), a exposição ao darunavir foi reduzida em 40% e a exposição ao telaprevir foi reduzida em 35%. Não é recomendado coadministrar **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com telaprevir.

- simeprevir

A coadministração de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (800/100 mg uma vez ao dia) e simeprevir aumentou as concentrações do darunavir e do simeprevir (pela inibição da CYP3A). Em um estudo de interação entre **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (800/100 mg uma vez ao dia) e simeprevir (50 mg uma vez ao dia), a exposição ao simeprevir aumentou 2,59 vezes e a exposição ao darunavir aumentou 1,18 vezes. A combinação de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e simeprevir não é recomendada.

- fitoterápicos A administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com produtos contendo a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode causar uma diminuição significativa nas concentrações de darunavir (indução da CYP3A), o que pode resultar em perda do efeito terapêutico de **Prezista**<sup>®</sup>. A administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com produtos contendo a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) é contraindicada.

#### **Inibidores da HMG-CoA redutase**

- atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina

Os inibidores da HMG-CoA redutase, tais como lovastatina e sinvastatina, são altamente dependentes do metabolismo pela CYP3A e, portanto, é esperado um aumento acentuado das concentrações plasmáticas quando coadministrados com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. As concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise. O uso concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com lovastatina e sinvastatina é contraindicado..

Os resultados de um estudo de interação com atorvastatina mostraram que a atorvastatina (10 mg uma vez ao dia) em combinação com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (300/100 mg duas vezes ao dia) fornece uma exposição à atorvastatina que é apenas 15% menor do que a obtida com a atorvastatina (40 mg uma vez ao dia) isolada. Quando a administração de atorvastatina e de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir for desejada, recomenda-se iniciar com uma dose de 10 mg de atorvastatina uma vez ao dia. Um aumento gradual da dose de atorvastatina pode ser feito até a resposta clínica.

**Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) aumentaram em aproximadamente 80% a exposição a uma dose única de pravastatina (40 mg), mas apenas em um subgrupo de pacientes. Quando a administração da pravastatina e de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir for necessária, recomenda-se iniciar com a dose mais baixa possível da pravastatina e titular até os efeitos clínicos desejados com monitoramento da segurança.

Um estudo de interação avaliando **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) em combinação com rosuvastatina (10 mg uma vez ao dia) resultou em um aumento na exposição à rosuvastatina.

Recomenda-se iniciar com a dose mais baixa possível de rosuvastatina e titular até o efeito clínico desejado enquanto se monitora a segurança.

Um estudo de interação avaliando **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (800/100 mg uma vez ao dia) em combinação com pitavastatina (4 mg uma vez ao dia), resultou em uma redução da exposição à pitavastatina, que não é considerada clinicamente relevante. **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e pitavastatina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

### **Imunossupressores**

- ciclosporina, everolimo, tacrolimo, sirolimo

A exposição a esses imunossupressores pode estar aumentada quando esses medicamentos são coadministrados com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Recomenda-se o monitoramento terapêutico do agente imunossupressor quando coadministrado com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. O uso de concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e everolimo não é recomendado.

### **Beta-agonistas inalatórios**

- salmeterol

O uso concomitante de salmeterol e **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir não é recomendado. A combinação com salmeterol pode resultar em um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares, incluindo o prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.

### **Analgésicos narcóticos / Tratamento da dependência de opioide**

- buprenorfina/naloxona

Os resultados de um estudo de interação com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e buprenorfina/naloxona demonstraram que a exposição à buprenorfina não foi afetada quando administrada com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Já a exposição do metabólito ativo, norbuprenorfina, aumentou em 46%. Não foi necessário nenhum ajuste de dose para a buprenorfina. O monitoramento clínico cuidadoso é recomendado caso **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e buprenorfina sejam coadministrados.

- metadona

Um estudo de interação investigando o efeito de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) sobre a terapia de manutenção de metadona estável demonstrou uma diminuição da AUC de 16% para R-metadona. Baseado na farmacocinética e nos achados clínicos, não é necessário ajuste de dose da metadona quando iniciar a coadministração com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Entretanto, recomenda-se um monitoramento clínico quando a terapia de manutenção precisar ser ajustada em alguns pacientes.

### **Inibidores de PDE-5**

- Tratamento de disfunção erétil
- avanafila, sildenafil, tadalafila, vardenafila

Em um estudo de interação, foi observada uma exposição sistêmica comparável à sildenafil para uma dose única de 100 mg de sildenafil isolada e de 25 mg de sildenafil coadministrada com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia). O uso concomitante de inibidores de PDE-5 para o tratamento de disfunção erétil com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir deve ser realizado com cautela. Se o uso concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com sildenafil, vardenafila ou tadalafila for indicado, recomenda-se uma única dose de sildenafil não excedendo 25 mg em 48 horas, uma dose única de vardenafila não excedendo 2,5 mg em 72 horas ou uma dose única de tadalafila não excedendo 10 mg em 72 horas. A administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com avanafila não é recomendada.

- Tratamento de hipertensão arterial pulmonar
- sildenafil, tadalafila

A segurança e a dose efetiva de sildenafil quando combinada com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar não foram estabelecidas. Há um potencial aumento do risco de eventos adversos associados à sildenafil (incluindo distúrbios visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Portanto, a administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e sildenafil, quando utilizado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar, é contraindicada. Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com tadalafila coadministrado com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, um ajuste de dose de tadalafila se faz necessário. Em pacientes que estiverem recebendo **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir por pelo menos 1 semana, inicie o tratamento com tadalafila em uma dose de 20 mg uma vez ao dia, e aumente a dose para 40 mg baseando-se na tolerabilidade individual. Para pacientes em tratamento com tadalafila e iniciando **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, descontinue o uso de tadalafila por pelo menos 24 horas antes do início do tratamento com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir e evite o uso de tadalafila durante o início do tratamento com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir. Após ao menos 1 semana seguida ao início do tratamento com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir, retome tadalafila em doses de 20 mg uma vez ao dia e aumente para 40 mg ao dia, baseando-se na tolerabilidade individual.

### **Sedativos/Hipnóticos**

- buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem

A administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com esses sedativos/hipnóticos pode aumentar as concentrações destes (inibição da CYP3A). Monitoramento clínico é recomendado quando houver a administração concomitante de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir com esses sedativos/hipnóticos e uma dose menor dos sedativos/hipnóticos deve ser considerada. A administração concomitante com midazolam parenteral deve ser feita de um modo que assegure um monitoramento clínico cuidadoso e uma conduta médica apropriada no caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Redução de dose para midazolam parenteral



deve ser considerada, principalmente se mais do que uma dose de midazolam for administrada. A administração concomitante de **Prezista®**/ritonavir com midazolam oral ou triazolam é contraindicada.

### **Interações com álcool**

A interação entre darunavir e álcool não foi avaliada. Não é esperado que o darunavir afete as enzimas envolvidas no metabolismo do álcool (por exemplo, CYP2E1, álcool desidrogenase ou acetaldeído desidrogenase) ou altere suas propriedades farmacodinâmicas. Não é esperado que o álcool afete a farmacocinética do darunavir.

### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C).

#### **Prezista® 75 mg, 150 mg e 600mg:**

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

#### **Prezista® 300 mg:**

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Aspecto Físico**

Os comprimidos de **Prezista® 75 mg** são oblongos e brancos.

Os comprimidos de **Prezista® 150 mg** são ovais e brancos.

Os comprimidos de **Prezista® 300 mg** são ovais e brancos.

Os comprimidos de **Prezista® 600 mg** são ovais e brancos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Os comprimidos de **Prezista®** devem ser tomados por via oral, duas vezes ao dia, junto com uma refeição.

**Prezista®** deve ser sempre administrado com baixa dose de ritonavir como um potencializador farmacocinético e em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. A bula de ritonavir deve ser consultada antes de iniciar a terapia com **Prezista®**/ritonavir.

Após a terapia com o **Prezista**<sup>®</sup> ter sido iniciada, os pacientes devem ser orientados a não alterar a dose nem descontinuar a terapia sem a orientação do médico.

### Adultos

A dose recomendada de **Prezista**<sup>®</sup> é 600 mg duas vezes ao dia, tomados com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia junto com uma refeição. O tipo de alimento não altera a exposição ao darunavir. O ritonavir é utilizado como um potencializador da farmacocinética do darunavir.

### Pacientes Pediátricos

Pacientes pediátricos previamente expostos a tratamento anti-retroviral (6 a < 18 anos de idade)

A dose recomendada de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir para pacientes pediátricos (6 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 20 kg) está embasada no peso corpóreo (veja as tabelas a seguir) e não pode exceder a dose recomendada para adultos (600/100 mg duas vezes ao dia). **Prezista**<sup>®</sup> comprimidos deve ser tomado com ritonavir duas vezes ao dia com alimentos. O tipo de alimento não interfere na exposição ao darunavir.

Dose recomendada de <b>Prezista</b> <sup>®</sup> comprimidos e ritonavir para pacientes pediátricos previamente expostos a tratamento antirretroviral (6 a < 18 anos de idade)	
Peso Corpóreo (kg)	Dosagem
≥ 20 kg a <30 kg	375mg de <b>Prezista</b> <sup>®</sup> com 50 mg de ritonavir duas vezes ao dia
≥ 30 kg a <40 kg	450 mg de <b>Prezista</b> <sup>®</sup> com 60 mg de ritonavir duas vezes ao dia
≥40 kg	600 mg de <b>Prezista</b> <sup>®</sup> com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia

O tipo de alimento não altera a exposição ao darunavir. O ritonavir é utilizado como um potencializador da farmacocinética do darunavir.

Não foram realizados estudos em crianças com menos de 6 anos de idade.

A segurança e a eficácia de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir em pacientes pediátricos de 3 até idade inferior a 6 anos com e sem experiência anterior em tratamento antirretroviral não foram estabelecidas.

**Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos.

### Conduta em caso de esquecimento de dose

No caso de esquecimento de uma dose de **Prezista**<sup>®</sup> e/ou ritonavir em até 6 horas do horário de administração usual, os pacientes devem ser orientados a tomarem a dose prescrita de **Prezista**<sup>®</sup> e ritonavir com alimentos o mais rápido possível. Se o esquecimento for percebido após 6 horas do horário de

administração usual, a dose esquecida não deve ser tomada e o paciente deve tomar as doses seguintes conforme o esquema posológico habitual.

### **Populações Especiais**

#### **Insuficiência hepática**

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados relacionados ao uso de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir quando coadministrado a pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, não há como estabelecer recomendação específica de dosagem. Deve-se ter cautela ao utilizar **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir em pacientes com insuficiência hepática grave.

#### **Insuficiência renal**

Não é necessário ajustar a dose de **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir em pacientes com insuficiência renal.

#### **Prezista<sup>®</sup> comprimidos:**

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **REAÇÕES ADVERSAS**

#### **Reações Adversas a Prezista<sup>®</sup>/ritonavir identificadas nos estudos agrupados POWER 1, 2 e 3.**

Nos estudos POWER agrupados, a exposição total em pacientes-ano foi de 812,4 nos pacientes que iniciaram imediatamente o tratamento com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia

A maioria das reações adversas relatadas durante o tratamento com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir foram de gravidade leve.

As reações adversas moderadas a graves (grau 2– 4) mais frequentes ( $\geq 5\%$ ) foram diarreia, cefaleia, dor abdominal, náusea e vômitos.

As reações adversas de grau 3 ou 4 mais frequentes foram aumento das enzimas hepáticas e pancreáticas, hipertrigliceridemia, diarreia, hipercolesterolemia, cefaleia, dor abdominal e vômitos. Todas as outras reações adversas de grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes.

Devido a reações adversas, 2,1% dos pacientes descontinuaram o tratamento.

As reações adversas a **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia de intensidade no mínimo moderada (grau 2-4) em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 previamente tratados com antirretroviral nos estudos POWER 1, 2 e 3 agrupados são mencionadas na tabela a seguir \*:

<b>Análise agrupada POWER 1, 2 e 3</b>
--

<b>Classe de Sistema/Órgão</b> Reação Adversa	<b>Prezista<sup>®</sup>/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR<sup>#</sup></b> n=467
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b> Cefaleia	8,8%
<b>Distúrbios gastrintestinais</b> Distensão abdominal Dor abdominal Pancreatite aguda Diarreia Dispepsia Flatulência Náusea Vômitos	1,9% 6,4% 0,4% 13,7% 1,5% 1,5% 6,2% 5,6%
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b> Lipodistrofia (lipohipertrofia, lipodistrofia e lipoartrofia) Prurido Erupção cutânea Urticária <sup>+</sup>	3,0%  2,6% 3,4% 0,6%
<b>Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b> Mialgia Osteonecrose	3,2% 0,6%
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b> Anorexia Diabetes mellitus	2,4% 1,3%
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b> Astenia Fadiga	3,6% 3,9%
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b> (medicamento) hipersensibilidade <sup>+</sup> Síndrome inflamatória da reconstituição imune	0,6% 0,2%
<b>Distúrbios hepatobiliares</b> Hepatite aguda	0,4%
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas</b> Ginecomastia	0,9%
<b>Distúrbios psiquiátricos</b> Sonhos anormais	0,4%
* Excluindo anormalidades laboratoriais relatadas como reações adversas # Esquema de Fundo Otimizado + Reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização.	

As anormalidades laboratoriais, consideradas reações adversas, em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 previamente tratados com antirretroviral nos estudos POWER 1, 2 e 3 agrupados são apresentados na tabela a seguir:

<b>Análise agrupada POWER 1, 2 e 3</b>		
<b>Parâmetro laboratorial</b> Termo Preferencial	<b>Limite</b>	<b>Prezista<sup>®</sup>/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR<sup>#</sup></b> N = 467

<b>Análise agrupada POWER 1, 2 e 3</b>		
<b>Parâmetro laboratorial</b> Termo Preferencial	<b>Limite</b>	<b>Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR<sup>#</sup></b> N = 467
ALT		
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	6,1%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	2,4%
Grau 4	> 10,0 x LSN	0,9%
AST		
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	6,9%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	3,0%
Grau 4	> 10,0 x LSN	0,6%
Fosfatase alcalina		
Grau 2		
Grau 3	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	3,9%
Grau 4	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	0,9%
	> 10,0 x LSN	0%
Triglicerídeos		
Grau 2	500 – 750 mg/dL	9,3%
Grau 3	751 – 1200 mg/dL	8,2%
Grau 4	> 1.200 mg/dL	3,9%
Colesterol total*		
Grau 2		
Grau 3	240 – 300 mg/dL	17,7%
	> 300 mg/dL	7,1%
LDL-colesterol*		
Grau 2	160 – 190 mg/dL	13,2%
Grau 3	≥ 191 mg/dL	9,1%
Níveis de glicose elevados		
Grau 2		
Grau 3	126 – 250 mg/dL	15,4%
Grau 4	251 – 500 mg/dL	1,7%
	> 500 mg/dL	0,2%
Lipase pancreática		
Grau 2		
Grau 3	> 1,5 a ≤ 3,0 x LSN	5,2%
Grau 4	> 3,0 a ≤ 5,0 x LSN	2,6%
	> 5,0 x LSN	0,9%
Amilase pancreática		
Grau 2		
Grau 3	> 1,5 a ≤ 2,0 x LSN	7,4%
Grau 4	> 2,0 a ≤ 5,0 x LSN	7,8%
	> 5,0 x LSN	1,1%
<sup>#</sup> Esquema de base otimizado		
* Os dados de grau 4 não se aplicam na Divisão da escala de classificação de AIDS		

#### **Reações adversas a Prezista®/ritonavir identificadas em pacientes pediátricos**

A avaliação da segurança em crianças e adolescentes está baseada nos dados de segurança da análise de 48 semanas de dois estudos clínicos de Fase II: DELPHI, no qual 80 pacientes pediátricos infectados por HIV-1 previamente tratados com antirretroviral na faixa etária de 6 a < 18 anos de idade e pesando pelo

menos 20 kg receberam comprimidos de **Prezista**<sup>®</sup> em combinação com baixa dose de ritonavir e outros agentes antirretrovirais.

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em pacientes pediátricos foram comparáveis àqueles observados em adultos.

### **Efeitos da terapia antirretroviral combinada**

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada com a redistribuição da gordura corpórea (lipodistrofia) em pacientes infectados pelo HIV, incluindo perda de gordura subcutânea periférica e facial, aumento da gordura intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acúmulo de gordura dorso-cervical (giba de búfalo).

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada, também, com anormalidades metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia.

Em pacientes infectados pelo HIV com imunodeficiência grave no início da terapia antirretroviral combinada, uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais pode se desenvolver (síndrome inflamatória da reconstituição imune). Distúrbios autoimunes, tais como doença de Graves, também foram relatados no contexto da síndrome inflamatória da reconstituição imune.

Houve relatos de aumento de sangramento espontâneo em pacientes hemofílicos que receberam inibidores de protease.

Aumento da creatinofosfoquinase, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise tem sido relatado com o uso de inibidores de protease, particularmente em combinação com ITRNs.

### **Reações adversas ocorridas durante a experiência pós-comercialização**

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização:

#### **Reação muito rara (< 1/10.000):**

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda e erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

### **Populações Especiais**

Pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C:

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B ou C recebendo **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir não apresentaram maior incidência de eventos adversos e alterações laboratoriais em relação aos pacientes recebendo **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir sem infecção concomitante pelo vírus da hepatite, exceto pelo aumento das enzimas hepáticas. A exposição farmacocinética em pacientes coinfectados foi equivalente àquela de pacientes sem infecção concomitante.

**Atenção:** este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **SUPERDOSE**

### **Sinais e sintomas**

A experiência de superdose aguda com **Prezista**<sup>®</sup>/ritonavir é limitada em seres humanos. Doses únicas de até 3200 mg da solução oral de **Prezista**<sup>®</sup> isolado e até 1600 mg sob a forma de comprimidos em combinação com ritonavir foram administrados a voluntários sadios sem efeitos sintomáticos adversos.

### **Tratamento**

Não há antídoto específico para a superdose de **Prezista**<sup>®</sup>. O tratamento consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Se indicado, a eliminação do princípio ativo não absorvido pode ser obtida por vômito. A administração de carvão ativado também pode ser utilizada para auxiliar a remoção do princípio ativo não absorvido. Uma vez que o darunavir tem alta ligação a proteínas, não é provável que a diálise apresente benefício na remoção do princípio ativo.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

### COMPRIMIDOS - Modelo Ministério da Saúde

MS-1.1236.3387

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Porto Rico – EUA.

Embalado por:

Janssen-Cilag SpA.

Borgo San Michele, Latina – Itália.

**Prezista®** 300 mg e 600 mg:

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

**Prezista®** 75 mg e 150 mg:

Importado e embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

[www.janssen.com.br](http://www.janssen.com.br) (logo)

**Uso sob prescrição médica.**



**Só pode ser dispensado com retenção da receita.**

**Atenção: O Uso Incorreto Causa Resistência do Vírus da AIDS e Falha no Tratamento.**



**MODELO – PRIVADO**

MS-1.1236.3387

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF-SP nº 12304

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Porto Rico – EUA.

Embalado por:

Janssen Cilag Spa.

Borgo San Michele – Latina – Itália.

Importado e embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

[www.janssen.com.br](http://www.janssen.com.br) (logo)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.**



### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/02/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	75 mg 480 comprimidos 150 mg 240 comprimidos 300 mg 120 comprimidos 600 mg 60 comprimidos
15/01/2015	0037424155	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2008	607639/08-4	Inclusão de Nova Concentração no País	16/11/2010	“APRESENTAÇÕES”; “COMPOSIÇÃO”; CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	600 mg 60 comprimidos
25/03/2014	0219882147	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-“Interação Medicamentosa”	VPS	75 mg 480 comprimidos 150 mg 240 comprimidos 300 mg 120 comprimidos
06/03/2014	0164092145	10451 - MEDICAMENTO NOVO -	-	-	-	-	Contraindicações - Advertências e precauções -Interações	VPS	75 mg 480 comprimidos 150 mg 240 comprimidos

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Medicamentosas		300 mg 120 comprimidos
13/11/2013	0957577134	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-“Interação Medicamentosa” -“Advertências e Precauções” -“Reações adversas pós-comercialização” -“Superdose”	VPS	75 mg 480 comprimidos 150 mg 240 comprimidos 300 mg 120 comprimidos