

Versão para o Mercado Público

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 600 mg de darunavir em frasco com 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 800 mg de darunavir em frasco com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS E ACIMA OU IGUAL A 15 KG (75 mg, 150 mg e 600 mg)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS E ACIMA OU IGUAL A 40 KG (800 mg)

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).

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

800 mg de darunavir (presentes sob a forma de 867,28 mg de etanolato de darunavir).

Prezista® 75 mg, 150 mg

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

Prezista® 600 mg

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

Prezista® 800 mg

Excipientes: comprimido vermelho: celulose microcristalina silicificada, hipromelose, crospovidona, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido férrico vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos

Prezista® 75 mg, 150 mg e 600 mg: 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.

Prezista® 800 mg: 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).

Pacientes Pediátricos

Prezista® 75 mg, 150 mg e 600 mg: em associação com baixa dose de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em pacientes pediátricos a partir de 3 anos de idade com pelo menos 15 kg.

Prezista® 800mg: em associação com baixa dose de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em pacientes pediátricos a partir de 3 anos de idade com pelo menos 40 kg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia de Prezista®/ritonavir no tratamento de pacientes sem tratamento anterior

A evidência de eficácia de **Prezista®/ritonavir** 800/100 mg uma vez ao dia é baseada nas análises dos dados de 192 semanas do estudo ARTEMIS de Fase 3, aberto, controlado, randomizado, em pacientes infectados pelo HIV-1 sem tratamento anti-retroviral anterior, comparativo entre **Prezista®/ritonavir** 800/100 mg uma vez ao dia com lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia (administrados em esquema duas vezes ao dia ou uma vez ao dia). Ambos os grupos usaram um esquema padrão disponível que consistiu de fumarato de tenofovir desopoxila 300 mg uma vez ao dia (TDF) e entricitabina 200 mg uma vez ao dia (FTC).

Os pacientes infectados pelo HIV-1 que foram elegíveis para esse estudo tinham carga viral plasmática > 5.000 cópias de RNA HIV-1/mL de HIV-1. A randomização foi estratificada na triagem de acordo com a carga viral plasmática e a contagem de células CD4+. A resposta virológica foi definida como carga viral plasmática confirmada < 50 cópias de RNA HIV-1/mL de HIV-1.

As características demográficas e da linha de base eram equilibradas entre o grupo **Prezista®/ritonavir** e o grupo lopinavir/ritonavir. Os 343 pacientes com **Prezista®/ritonavir** 800/100 mg uma vez ao dia tinham mediana de idade de 34 anos (intervalo 18-70), 70% eram do sexo masculino, 40% brancos, 23% negros, 23% hispânicos e 13% asiáticos. Na linha de base, a média da carga viral plasmática era $4,86 \log_{10}$ cópias de RNA HIV-1/mL e a mediana da contagem de células CD4+ era 228×10^6 células/L (intervalo $4-750 \times 10^6$ células/L).

A tabela a seguir mostra os dados de eficácia das análises de 48 e 192 semanas do estudo ARTEMIS:

Tabela 1: Dados de eficácia das análises de 48 e 192 semanas (Estudo ARTEMIS)		
	Semana 48 ^a	Semana 192 ^b

Resultados	Prezista [®] /ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia N=343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia N=346	Diferença entre tratamentos (IC de 95% da diferença)	Prezista [®] /ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia N=343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia N=346	Diferença entre tratamentos (IC de 95% da diferença)
Carga viral < 50 cópias de RNA HIV-1/mL ^c	287 (83,7%)	271 (78,3%)	5,3 (-0,5; 11,2) ^d	236 (68,8%)	198 (57,2%)	11,6 (4,4; 18,8) ^d
Carga viral < 400 cópias de RNA HIV-1/mL	301 (87,8%)	295 (85,3%)	2,5 (-2,6; 7,6) ^b	258 (75,2%)	225 (65,0%)	10,2 (3,4; 17,0)
Alteração média em log da carga viral em relação à linha de base (log ₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL) ^e	-2,77	-2,65	-0,11 ^f (-0,30; 0,07) ^d	-2,35	-2,03	-0,32 ^f (-0,55; -0,09)
Alteração mediana da contagem de células CD4+ em relação à linha de base (x 10 ⁶ /L) ^e	137	141		258	263	

^{a)} Dados baseados na análise na semana 48

^{b)} Dados baseados na análise na semana 192

^{c)} Classificações de acordo com o algoritmo TLOVR (tempo para perda da resposta virológica)

^{d)} Com base na aproximação normal para a diferença em % de resposta

^{e)} Paciente não completo é uma falha de classificação: os pacientes que descontinuaram prematuramente são incluídos com alteração igual a 0

^{f)} Diferença em médias

Na análise de 48 semanas, a resposta virológica (carga viral < 50 cópias de RNA HIV-1/mL) para o grupo **Prezista**[®]/ritonavir foi de 83,7% e para o grupo lopinavir/ritonavir 78,3%. As comparações estatísticas entre os grupos de tratamento na Semana 48 confirmaram a não-inferioridade do darunavir/ritonavir *versus* lopinavir/ritonavir (valor de $p < 0,001$) para a população ITT (Intention to treat) e a população OP (On Protocol).

Análises de dados da semana 192 do tratamento no estudo ARTEMIS demonstraram eficácia antirretroviral sustentada e benefício imunológico para o grupo de **Prezista**[®]/ritonavir. Na análise das 192 semanas, a resposta virológica (carga viral < 50 cópias de RNA HIV-1/mL) foi 68,8% e 57,2% para o grupo **Prezista**[®]/ritonavir e lopinavir/ritonavir, respectivamente. Não-inferioridade na resposta virológica foi demonstrada ($p < 0,001$) para ambas as populações, ITT e OP. Além disso, foi demonstrado superioridade estatística para o grupo **Prezista**[®]/ritonavir com relação ao grupo lopinavir/ritonavir para ambas as populações ITT e OP.

A resposta virológica (< 50 cópias de RNA HIV-1/mL) na semana 192 de acordo com a carga viral e a contagem de células CD4+ na linha de base é apresentada na tabela a seguir:

	Prezista [®] /ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia N=343		lopinavir/ ritonavir 800/200 mg por dia N=346		diferença entre os tratamentos
	N	número de respondedores na semana 192 n (%)	N	número de respondedores na semana 192 n (%)	Diferença na % de resposta (IC de 95% da diferença em % de resposta) ^{a)}
Carga viral plasmática da linha de base (cópias de RNA HIV-1/mL)					

< 100.000	226	157 (69,5%)	226	136 (60,2%)	9,3 (0,5; 18,1)
≥ 100.000	117	79 (67,5%)	120	62 (51,7%)	15,9 (3,5; 28,3)
Contagem de células CD4+ na linha de base (x10 ⁶ /l)					
< 200	141	92 (65,2%)	148	80 (54,1%)	11,2 (-0,1; 22,5)
≥ 200	202	144 (71,3%)	198	118 (59,6%)	11,7 (2,4; 21,0)

^{a)} Com base na aproximação normal para a diferença em % de resposta

Eficácia de Prezista[®]/ritonavir 800/100mg uma vez ao dia no tratamento de pacientes adultos com experiência prévia de tratamento

A evidência de eficácia comparável entre **Prezista[®]/ritonavir 800/100mg uma vez ao dia** e **Prezista[®]/ritonavir 600/100mg duas vezes ao dia** em pacientes com experiência prévia de tratamento sem resistência associada ao darunavir (RAM) é baseada na análise de 48 semanas do estudo fase III ODIN.

ODIN é um estudo randomizado, aberto, comparando **Prezista[®]/ritonavir 800/100mg uma vez ao dia** e **Prezista[®]/ritonavir 600/100mg duas vezes ao dia** em pacientes infectados pelo HIV e previamente tratados, com teste de triagem de resistência genotípica mostrando nenhuma mutação de resistência associada ao darunavir (RAMs) (por ex: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), e uma carga viral > 1000 cópias de RNA HIV-1/mL. Ambos os grupos usaram um regime de base otimizado consistindo em ≥ 2 ITRNs selecionados pelo investigador.

As características demográficas e da linha de base eram equilibradas entre o grupo **Prezista[®]/ritonavir uma vez ao dia** e **Prezista[®]/ritonavir duas vezes ao dia**. O estudo tinha um total de 590 pacientes, com uma mediana de idade de 40 anos (intervalo 18-77), 64% eram homens, 36% brancos, 26% negros, 18% hispânicos e 15% asiáticos. Na linha de base, a média da carga viral plasmática era 4,16 log₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL e a mediana da contagem de células CD4+ era 228 x 10⁶ células/L (intervalo 24-1306 x 10⁶ células/L).

A tabela abaixo mostra os dados de eficácia da análise de 48 semanas do estudo ODIN:

Resultados	Prezista[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia + esquema de base otimizado (OBR) N=294	Prezista[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR N=296	Diferença entre tratamentos (IC de 95% da diferença)
Carga viral < 50 cópias de RNA HIV-1/mL ^a	212 (72,1%)	210 (70,9%)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Alteração média em log da carga viral em relação à linha de base (log ₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL) ^e	-1,84	-1,80	-0,04 ^d (-0,24; 0,16)
Alteração mediana da contagem de células CD4+ em relação à linha de base (x 10 ⁶ /L) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^{a)} Classificações de acordo com o algoritmo TLOVR (tempo para perda da resposta virológica)

^{b)} Com base na aproximação normal para a diferença em % de resposta

^{c)} Anotação da última observação realizada

^{d)} Diferença em médias

^{e)} NC=F

Na análise de 48 semanas, a resposta virológica foi definida como uma carga viral confirmada < 50 cópias de RNA HIV-1/mL e foi de 72,1% para o grupo de **Prezista[®]/ritonavir uma vez ao dia** e 70,9% para o grupo de **Prezista[®]/ritonavir duas vezes ao dia**. Comparações estatísticas entre os grupos de tratamento na semana 48 confirmaram a não inferioridade de **Prezista[®]/ritonavir uma vez ao dia** versus **Prezista[®]/ritonavir duas vezes ao dia** para ambas as populações ITT e OP (valor de p < 0,001)

Eficácia de Prezista[®]/ritonavir 600/100mg duas vezes ao dia em pacientes adultos com experiência anterior de tratamento

A evidência de **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia em pacientes anteriormente tratados é baseada na análise de 96 semanas do estudo de Fase III (TITAN) em pacientes anteriormente tratados, sem tratamento anterior com lopinavir/ritonavir e nas análises dos dados de 96 semanas dos estudos de Fase IIb POWER 1, 2 e 3 nos pacientes com nível elevado de resistência a inibidores de protease (IPs).

O TITAN é um estudo de Fase III aberto, randomizado e controlado comparativo de **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia versus lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 com experiência com tratamento antirretroviral e sem tratamento anterior com lopinavir/ritonavir. Os dois grupos usaram um esquema de base otimizado (OBR) que consistiu de no mínimo 2 antirretrovirais (ITRNs com ou sem ITRNNs).

Os pacientes infectados pelo HIV-1 que foram elegíveis para esse estudo tinham carga viral plasmática > 1000 cópias de RNA HIV-1/mL e estavam em um esquema de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) por no mínimo 12 semanas.

A resposta virológica foi definida como carga viral plasmática confirmada < 400 de RNA HIV-1/mL. As análises incluíram 595 pacientes no estudo TITAN que haviam finalizado 96 semanas de tratamento ou descontinuado precocemente. As características demográficas e da linha de base eram equilibradas entre o grupo **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia e o grupo lopinavir/ritonavir. Os 298 pacientes com **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia tinham mediana de idade de 40 anos (intervalo 18 – 68), 77% eram do sexo masculino, 54% brancos, 18% negros, 15% hispânicos e 9% asiáticos. Na linha de base, a média da carga viral plasmática era 4,33 log₁₀ de RNA HIV-1/mL e a mediana da contagem de células CD4+ era 235 x 10⁶ células/L (intervalo 3 – 831 x 10⁶ células/L).

A tabela a seguir mostra os dados de eficácia das análises de 48 semanas e 96 semanas do Estudo TITAN:

Resultados	TITAN - Semana 48 ^a			TITAN - Semana 96 ^b		
	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia + OBR N=297	Diferença entre tratamentos (IC de 95% da diferença)	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia + OBR N=297	Diferença entre tratamentos (IC de 95% da diferença)
Carga viral < 400 cópias de RNA HIV-1/mL ^c	228 (76,5%)	199 (67,0%)	9,5% (2,3; 16,7) ^d	199 (66,8%)	175 (58,9%)	7,9% (0,1; 15,6) ^d
Carga viral < 50 cópias de RNA HIV-1/mL ^c	211 (70,8%)	179 (60,3%)	10,5% (2,9; 18,1) ^d	180 (60,4%)	164 (55,2%)	5,2% (-2,8; 13,1) ^d
Alteração média em log da carga viral em relação à linha de base (log ₁₀ cópias/mL)	-1,95	-1,72	-0,23 ^f (-0,44; -0,02) ^d	-1,71	-1,52	-0,19 ^f (-0,40; 0,03)
Alteração mediana da contagem de células CD4+ em relação à linha de base (x 10 ⁶ /L) ^e	88	81		81	93	

- a) Dados baseados na análise na semana 48
- b) Dados baseados na análise na semana 96
- c) Classificações de acordo com o algoritmo TLOVR (tempo para perda da resposta virológica)
- d) Com base na aproximação normal para a diferença em % de resposta
- e) NC=F
- f) Diferença em médias

Na análise de 48 semanas, a resposta virológica, definida como a porcentagem de indivíduos com nível de carga viral plasmática < 400 de RNA HIV-1/mL foi de 76,5% e 67,0% para o grupo **Prezista**[®]/ritonavir e lopinavir/ritonavir, respectivamente. A não-inferioridade na resposta virológica foi demonstrada (valor de $p < 0,001$) para a população ITT e a população OP, além disso a superioridade de **Prezista**[®]/ritonavir sobre lopinavir/ritonavir foi demonstrada ($p = 0,008$). 70,8% dos pacientes no grupo **Prezista**[®]/ritonavir atingiram carga viral < 50 de RNA HIV-1/mL versus 60,3% no grupo lopinavir/ritonavir.

Análises dos dados de 96 semanas de tratamento no estudo TITAN demonstraram eficácia antirretroviral sustentada e benefício imunológico. Na análise da semana 96, a resposta virológica, definida como a porcentagem de indivíduos com nível de carga viral plasmática < 400 de RNA HIV-1/mL foi de 66,8% e 58,9% para o grupo **Prezista**[®]/ritonavir e lopinavir/ritonavir, respectivamente. A não-inferioridade na resposta virológica foi demonstrada (valor de $p < 0,001$) para a população ITT e a população OP, além disso a superioridade de **Prezista**[®]/ritonavir sobre lopinavir/ritonavir foi demonstrada ($p = 0,034$ para a população ITT e $p = 0,033$ para a população OP). 60,4% dos pacientes no braço **Prezista**[®]/ritonavir atingiram carga viral < 50 de RNA HIV-1/mL versus 55,2% no grupo lopinavir/ritonavir.

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 IPs, 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**[®]/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 carga viral > 1000 cópias de RNA HIV-1/mL, apresentavam tratamento anterior com IPs, ITRNNs e ITRNs, apresentavam pelo menos uma mutação primária (ou seja, principal) para IP na triagem e estavam em esquema estável contendo IP por pelo menos 8 semanas na triagem. A randomização foi estratificada pelo número de mutações ao IP, carga viral na triagem e uso de enfuvirtida.

As características demográficas e da linha de base eram equilibradas entre o braço **Prezista**[®]/ritonavir e o braço do comparador. Em ambos os estudos combinados, os 131 pacientes recebendo 600/100 mg de **Prezista**[®]/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_{10} cópias de RNA HIV-1/mL e a mediana da contagem de células CD4+ era 153×10^6 células/L (intervalo: 3 - 776×10^6 células/L). A mediana do “fold change” do darunavir era 4,3. No braço recebendo 600/100 mg de **Prezista**[®]/ritonavir duas vezes ao dia, os pacientes haviam sido expostos previamente a uma média de 4 IPs, 5 ITRNs e 1 ITRNN versus 4 IPs, 6 ITRNs e 1 ITRNN no braço do comparador. Vinte por cento dos pacientes no braço **Prezista**[®]/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_{10} em relação à linha de base, foi avaliada em pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir mais um esquema de base otimizado (OBR) versus um braço controle recebendo um esquema de IP selecionado pelo investigador mais um esquema de base otimizado. O esquema de base otimizado consistia de pelo menos 2 ITRNs com ou sem enfuvirtida (ENF). Com base no teste para resistência e história médica prévia, os IPs 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 IPs com potencializador duplo.

Aproximadamente 47% de todos os pacientes usaram enfuvirtida e 35% do uso ocorreu em pacientes que nunca haviam utilizado enfuvirtida.

POWER 3: dados adicionais de eficácia de 600/100 mg de **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir na dose recomendada de 600/100 mg duas vezes ao dia. O esquema de base 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 na linha de base era 4,58 log₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL e a contagem mediana de células CD4+ era 120 x 10⁶ células/L (intervalo: 0 - 831 x 10⁶ células/L). A mediana do “fold change” do darunavir era 3,2. Os pacientes tinham exposição prévia a uma média de 5 IPs, 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.

Tabela 5: Dados de eficácia das análises de 48 semanas (estudos POWER 1, POWER 2 agrupados e POWER 3)				
Resultados	Dados agrupados dos estudos POWER 1 e POWER 2			POWER 3
	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 131	Controle N = 124	Diferença do tratamento (IC de 95% da diferença)	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 334
Alteração média em log ₁₀ de RNA de HIV-1 em relação à linha de base (log ₁₀ cópias/mL) ^a	- 1,69	- 0,37	- 1,32 (- 1,58; -1,05)	- 1,62
RNA de HIV-1 ≥ 1 log ₁₀ abaixo da linha de base ^d	81 (61,8%)	20 (16,1%)	45,7% (35,0%; 56,4%) ^e	196 (58,7%)
< 400 cópias de RNA HIV-1/mL ^d	72 (55,0%)	18 (14,5%)	40,4% (29,8%; 51,1%) ^e	183 (54,8%)
< 50 cópias de RNA HIV-1/mL ^d	59 (45,0%)	14 (11,3%)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^e	155 (46,4%)
Alteração média da contagem de CD4+ em relação à linha de base (x 10 ⁶ /L) ^c	103	17	86 ^b (57; 114)	105

^{a)} Paciente não completo é falha de classificação: os pacientes que descontinuaram prematuramente são incluídos com alteração igual a 0;

^{b)} Valores de 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 duas vezes ao dia) forneceu reduções superiores na carga viral em log₁₀ 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 log₁₀ na carga viral, em comparação a 16% no braço do comparador. A proporção de pacientes com carga viral de < 50 cópias de RNA HIV-1/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 da semana 48, 59% tinham resposta virológica definida como uma redução de pelo menos 1,0 log₁₀ na carga viral plasmática em relação à linha de base e 46% dos pacientes atingiram <50 cópias de RNA HIV-1/mL.

Análises dos dados até 96 semanas de tratamento nos estudos POWER demonstraram eficácia antirretroviral e benefício imunológico mantido. 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 log₁₀ 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 carga viral < 50 cópias de RNA HIV-1/mL. Na Semana 96, 49,6% (POWER 1 e 2) e 50,0% (POWER 3) dos pacientes atingiram <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) log₁₀ cópias/mL e aumento médio da contagem de células CD4+ de 133 x 10⁶ células/L (POWER 1 e 2) e 103 x 10⁶ células/L (POWER 3) foi observado. Dos 206 pacientes que responderam com supressão viral completa (< 50 cópias de RNA HIV-1/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 de 192 semanas do Estudo ARTEMIS, o número de falhas virológicas foi menor no grupo de pacientes tratados com **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia do que nos pacientes tratados com lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia (16,0% vs. 20,5%, respectivamente). Nas falhas virológicas do grupo **Prezista**[®]/ritonavir, foram identificados 4 pacientes com desenvolvimento de mutações associadas com resistência (RAMs) a IPs. Nas falhas virológicas do grupo lopinavir/ritonavir, 9 pacientes com desenvolvimento de RAMs para IPs foram identificados. Nenhuma das mutações em desenvolvimento para o grupo de **Prezista**[®]/ritonavir ou para o grupo lopinavir/ritonavir eram mutações principais de IP. Em 4 falhas virológicas do grupo **Prezista**[®]/ritonavir e 7 falhas virológicas do grupo lopinavir/ritonavir, o máximo de 2 RAMs em desenvolvimento ao ITRN foram identificadas. O desenvolvimento do RAM ao ITRN na posição 184 (N=9) foi associada a menor suscetibilidade ao FTC incluído no esquema de base.

Na análise de 48 semanas do estudo ODIN, o número de falhas virológicas foi comparável nos grupos de **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia e **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia (22,1% versus 18,2%, respectivamente). Nas falhas virológicas do grupo **Prezista**[®]/ritonavir uma vez ao dia, 7 pacientes (12%) com desenvolvimento de RAMs a IP foram identificados, comparado com 4 pacientes (10%) no grupo **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia. Um paciente do grupo **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia desenvolveu mutações principais ao IP, que incluíram 3 RAMs a DRV, resultando em uma suscetibilidade diminuída ao darunavir. Todas as falhas virológicas do grupo **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia mantiveram suscetibilidade ao darunavir. Quatro (6,7%) e 3 (7,1%) falhas virológicas desenvolveram 1 ou 2 RAMs ao ITRN no grupo **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia e **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Em 3 e 2 dessas falhas virológicas do grupo **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia e **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia, respectivamente, o desenvolvimento dessas RAMs ao ITRN foram associadas a uma diminuição na suscetibilidade ao ITRN incluído no regime de tratamento.

Na análise agrupada dos Estudos POWER e DUET, as substituições de aminoácidos identificadas desenvolvidas com 600/100 mg de **Prezista**[®]/ritonavir duas vezes ao dia em ≥ 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 (IPs) de HIV

Nas falhas virológicas do estudo clínico ARTEMIS, nenhuma resistência cruzada com outros IPs foi observada.

Dos vírus isolados de pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir 800mg uma vez ao dia apresentando falha virológica no estudo ODIN, 98% permaneceram suscetíveis ao darunavir após o tratamento. No mesmo grupo de pacientes, 96% a 100% que foram suscetíveis na linha de base ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir ou tipranavir, permaneceram suscetíveis a esses IPs após o tratamento. Nas falhas virológicas recebendo **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia, nenhuma resistência cruzada com outros IPs foi observada.

Nas falhas virológicas do Estudo TITAN, 86% dos pacientes não perderam a sensibilidade a nenhum inibidor de protease.

Dos vírus isolados de pacientes apresentando falha virológica por rebote do grupo 600/100 mg de **Prezista**[®]/ritonavir duas vezes ao 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 IPs não pode ser estudada nos estudos POWER e DUET, pois a maioria dos vírus na linha de base já era resistente a esses IPs. Os pacientes sem sensibilidade aos IPs 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.

Em pacientes previamente tratados (Estudo TITAN), três ou mais dessas mutações foram encontradas em apenas 4% dos pacientes na linha de base.

Tabela 6: Resposta (< 50 cópias de RNA HIV-1/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 utilizaram/utilizaram e não eram virgens de tratamento com enfuvirtida % n/N	Virgens de tratamento com enfuvirtida que utilizaram % n/N
Todos os intervalos	45% 455/1014	39% 290/741	60% 165/273
0-2	54% 359/660	50% 238/477	66% 121/183
3	39% 67/172	29% 35/120	62% 32/52
≥ 4	12% 20/171	7% 10/135	28% 10/36

* Número de 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 suscetibilidade pré-tratamento ao darunavir.

Tabela 7: Resposta (< 50 cópias de RNA HIV-1/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 log₁₀ em relação à linha de base. A média basal da carga viral no plasma foi de 4,64 log₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL e a mediana basal da contagem de células CD4+ foi de 330 x 10⁶ células/L (faixa: 6 a 1505 x 10⁶ 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 log₁₀. A proporção de pacientes pediátricos que alcançaram carga viral indetectável (<50 cópias de RNA HIV-1/mL) foi de 50,0% e a proporção de pacientes pediátricos com <400 cópias de RNA HIV-1/mL foi de 63,8%. A alteração plasmática média de RNA de HIV-1 em relação à linha de base foi -1,98 log₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ em relação à linha de base foi de 117 x 10⁶ células/L.

Na Semana 48, 65,0% dos pacientes pediátricos apresentaram diminuição de RNA de HIV-1 de pelo menos 1,0 log₁₀ 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 no plasma em relação à linha de base foi de -1,81 log₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ em relação à linha de base foi de 147 x 10⁶ células/L.

O estudo clínico ARIEL de Fase II, aberto, avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de **Prezista**® suspensão oral com dose baixa de ritonavir em 21 pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1 com experiência prévia em tratamento antirretroviral na faixa etária de 3 e < 6 anos pesando ≥ 10 kg e < 20 kg. Na semana 48, a resposta virológica, definida como a porcentagem de pacientes com carga viral plasmática confirmada < 50 cópias de RNA HIV-1/mL (ITT-TLOVR) foi avaliada. A média de RNA de HIV-1 no plasma basal foi de 4,34 log₁₀ cópias/mL, a contagem mediana de células CD4+ na linha de base foi

de 927×10^6 células/L (faixa: $209\ 2429 \times 10^6$ células/L), e a percentagem mediana de CD4+ na linha de base foi de 27,7% (faixa: 15,6% - 51,1%).

Na semana 48, a proporção de pacientes que atingiram carga viral indetectável (< 50 cópias de RNA do HIV 1/mL) foi de 81,0%, e a proporção de pacientes com < 400 cópias de RNA do HIV 1/mL foi de 85,7%. Uma redução $\geq 1,0 \log_{10}$ do RNA do HIV 1 em relação à linha de base foi alcançada em 90,5% dos pacientes. A alteração média no RNA de HIV-1 no plasma desde a linha de base foi de $-2,14 \log_{10}$ cópias/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ e a alteração média na percentagem de CD4+ desde o início foi de 187×10^6 células/L e 4%, respectivamente.

O estudo clínico DIONE de Fase II, aberto, avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de **Prezista**®/ritonavir administrado uma vez ao dia, em combinação com 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) em 12 pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1 sem tratamento antirretroviral anterior, na faixa etária de 12 e < 18 anos e pesando menos de 40 kg. Na semana 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 na carga viral de RNA de HIV-1 no plasma de pelo menos $1,0 \log_{10}$ em relação à linha de base.

A média basal da carga viral no plasma foi de $4,72 \log_{10}$ cópias de RNA HIV-1/mL e a mediana basal da contagem de células CD4+ foi de 282×10^6 células/L (intervalo: $204\text{-}515 \times 10^6$ células/L).

Na semana 48, 100% dos pacientes pediátricos tinham pelo menos $1,0 \log_{10}$ de diminuição do RNA de HIV-1 em relação à linha de base. A proporção de pacientes pediátricos que atingiram carga viral indetectável (< 50 cópias de RNA do HIV-1/mL) foi de 83,3%. A proporção de pacientes pediátricos com < 400 cópias de RNA de HIV-1/mL foi de 91,7%. A alteração média no RNA de HIV-1 no plasma desde a linha de base foi de $2,98 \log_{10}$ cópias/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início foi de 221×10^6 .

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.
4. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, Lefebvre E, Opsomer M, Van de Castele T, Tomaka F. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013 Jan;14(1):49-59.
5. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, Workman C, Van De Castele T, De Doncker P, Lathouwers E, Tomaka F. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):929-39.
6. Flynn P, Komar S, Blanche S, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir at 48 weeks in treatment naïve, HIV-1-infected adolescents: results from a phase 2 open-label trial (DIONE). *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):940-945.
7. Violari A, et al. Safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced pediatric patients: week 48 results of the ARIEL trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):pe132-137.

3. 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 IPs.

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 $87\mu\text{M}$ a $> 100\mu\text{M}$.

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 IPs ritonavir, nelfinavir ou amprenavir e atividade antiviral aditiva quando estudada em combinação com os IPs indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir ou tipranavir, os ITRNs zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir, entricitabina ou tenofovir, os ITRNNs 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 IPs 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 IP mostraram uma mediana de FC >10 para darunavir.

Resistência cruzada *in vitro*

Resistência cruzada foi observada entre os IPs 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 IPs permanecem sensíveis ao darunavir.

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

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**[®], 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 ou 3 - 4,5 horas.

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 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**[®] foi administrada oralmente em combinação com ritonavir (100 mg duas vezes ao dia).

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

Distribuição

Aproximadamente 95% do darunavir está ligado 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 ¹⁴C-darunavir em voluntários sadios mostrou que a maior parte da radioatividade no plasma após uma dose única de 400/100 mg de **Prezista**[®]/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 ¹⁴C-darunavir/ritonavir, aproximadamente 79,5% e 13,9% da dose de ¹⁴C-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 (17 anos de idade ou mais jovens):

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 duas vezes ao dia). Os valores medianos da ASC_{12h} e C_{0h} 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.

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir em 19 pacientes pediátricos previamente tratados, na faixa etária de 3 a < 6 anos e pesando pelo menos de 10 kg a < 20 kg, mostrou que a administração de doses baseadas no peso corpóreo resultou em exposição ao darunavir comparável àquela alcançada em adultos recebendo **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia). Os valores medianos de ASC_{12h} e C_{0h} de darunavir (faixa) em pacientes pediátricos com peso de 10 a < 15 kg foram 62,0 (44,8 - 131) mcg.h/mL e 4126 (2456 - 9361) ng/mL, respectivamente; e 65,8 (56,2 - 147) mcg.h/mL e 3965 (3046 - 10292) ng/mL, respectivamente, em pacientes pediátricos com peso de 15 a < 20 kg.

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir em 12 pacientes pediátricos sem experiência prévia a tratamento com antirretroviral, na faixa etária de 12 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 40 kg, juntamente com simulações farmacocinéticas de 3 a < 18 anos, mostraram que a administração de doses baseadas no peso corpóreo resultou em exposição ao darunavir comparável àquela alcançada em adultos recebendo **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia. Os valores medianos de AUC_{12h} e C_{0h} de darunavir (faixa) nos 12 pacientes pediátricos com peso > 40 kg foram 86,7 (35,5 - 123) mcg.h/mL e 2234 (542 - 3776) ng/mL, respectivamente.

Idosos (65 anos de idade ou mais):

A análise da farmacocinética da população em pacientes infectados pelo HIV-1 mostrou que a farmacocinética de **Prezista**[®] 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 ¹⁴C-darunavir/ritonavir mostrou que aproximadamente 7,7% da dose de darunavir administrada é excretada na urina com o fármaco inalterado.

Embora **Prezista**[®] não tenha sido estudado em pacientes com insuficiência renal, a análise da farmacocinética da população mostrou que a farmacocinética de **Prezista**[®] 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**[®] 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. (vide *Contraindicações, Posologia e Modo de Usar e Advertências e Precauções*).

Gravidez e pós-parto

A exposição ao darunavir e ritonavir totais após a ingestão de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia e darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia como parte de um regime antirretroviral foi geralmente menor durante a gravidez comparado com o pós-parto (vide tabela a seguir). Porém, para darunavir não ligado (ativo), os parâmetros farmacocinéticos foram menos reduzidos durante a gravidez quando comparado com pós-parto devido a um aumento na fração não ligada de darunavir durante a gravidez comparado com pós-parto.

Tabela 8: Resultados farmacocinéticos do total de darunavir após a administração de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia como parte de um regime antirretroviral, durante o segundo trimestre de gravidez, terceiro trimestre de gravidez e pós-parto.

Farmacocinética do total de darunavir (média ± DP)	2º trimestre de gravidez (n=12) ^a	3º trimestre de gravidez (n=12)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=12)
C _{máx} , ng/mL	4668 ± 1097	5328 ± 1613	6659 ± 2364
ASC _{12h} , ng.h/mL	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C _{min} , ng/mL	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 para ASC_{12h}

Tabela 9: Resultados farmacocinéticos do total de darunavir após a administração de darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia como parte de um regime antirretroviral, durante o segundo trimestre de gravidez, terceiro trimestre de gravidez e pós-parto.

U

Farmacocinética do total de darunavir (média ± DP)	2º trimestre de gravidez (n=17)	3º trimestre de gravidez (n=15)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=16)
C _{máx} , ng/mL	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
ASC _{24h} , ng.h/mL	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C _{min} , ng/mL ^a	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Em mulheres recebendo darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intra-individuais para o total de $C_{\text{máx}}$ de darunavir, ASC_{12h} e C_{min} foram 28%, 26% e 26% menor, respectivamente, quando comparado com pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, o total de $C_{\text{máx}}$ de darunavir, ASC_{12h} e C_{min} foram 18%, 16% menor e 2% maior, respectivamente, quando comparado com o pós-parto.

Em mulheres recebendo darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intra-individuais para o total de $C_{\text{máx}}$ de darunavir, ASC_{24h} e C_{min} foram 33%, 31% e 30% menor, respectivamente, quando comparado com pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, o total de $C_{\text{máx}}$ de darunavir, ASC_{24h} e C_{min} foram 29%, 32% e 50% menor, respectivamente, quando comparado com o pós-parto.

Dados de segurança pré-clínica

-Toxicologia

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.

- Toxicologia Reprodutiva

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 ($ASC - 0,5$ 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.

- Toxicologia Juvenil

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.

- Carcinogenicidade e Mutagenicidade

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 ASC) 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C).

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). Exemplos incluem alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática), dapoxetina, dronedarona, elbasvir/grazoprevir, alcaloides do ergot (por exemplo: ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina), ivabradina, lomitamida, lovastatina, lurasidona, midazolam (oral), naloxegol, pimizida, ranolazina, sildenafil (quando usado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar), sinvastatina, terfenadina e triazolam (vide “Interações medicamentosas”).

Pacientes fazendo uso de **Prezista**[®] não devem usar medicamentos contendo indutores potentes da CYP3A, assim como 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.

5. 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.

Pacientes pediátricos

Prezista[®]/ritonavir não deve ser usado em crianças com idade inferior a 3 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 3 anos de idade.

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**[®] 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**[®]. 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**[®]/ritonavir foi de 0,5%.

Erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em pacientes previamente tratados recebendo regimes contendo **Prezista**[®]/ritonavir + raltegravir comparado a pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem **Prezista**[®]/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**[®] deve ser usado com cautela em pacientes com alergia conhecida à sulfonamida. Em estudos clínicos com **Prezista**[®]/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

Hepatotoxicidade

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.

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 coinfeção de hepatite B ou C e/ou desenvolvimento da síndrome inflamatória da reconstituição imune. Uma relação causal com a terapia de **Prezista**[®]/ritonavir não foi estabelecida.

Testes laboratoriais apropriados devem ser realizados antes de iniciar a terapia com **Prezista**[®]/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**[®].

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

Insuficiência hepática

Não existem dados sobre o uso de **Prezista**[®] em pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, **Prezista**[®] é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Com base nos dados que demonstraram que os parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário do darunavir em pacientes com insuficiência hepática ligeira e moderada eram comparáveis aos dos pacientes saudáveis, não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (vide *Contraindicações, Posologia e Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas*).

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 IPs. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com IPs 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.

Distúrbios metabólicos

Hiperglicemia/Diabetes *mellitus*

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

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 podem 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 e hepatite autoimune, 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 com outros medicamentos:

O darunavir quando usado em combinação com o ritonavir são inibidores da CYP3A, CYP2D6 e da P-gp. A coadministração de **Prezista**[®] 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 (vide “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

O darunavir e o ritonavir são metabolizados pela CYP3A. É esperado que os medicamentos que induzem a atividade da CYP3A aumentem a depuração do darunavir e ritonavir, resultando em concentrações plasmáticas do darunavir e ritonavir menores. A administração concomitante com outros medicamentos que inibem a CYP3A pode diminuir a depuração do darunavir e do ritonavir, e pode resultar em concentrações plasmáticas do darunavir e ritonavir aumentadas (vide “Interações medicamentosas”). A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com medicamentos que apresentam metabólitos ativos formados pela CYP3A podem resultar em concentração plasmática reduzida destes metabólitos ativos, potencialmente levando a uma perda de suas funções terapêuticas (vide “Interações medicamentosas”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de **Prezista**[®] 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**[®], fato que deve ser considerado quando se avalia a capacidade do paciente em dirigir veículos ou utilizar máquinas.

Gravidez (Categoria B)

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre resultados de gravidez 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.

Para monitorar resultados materno-fetais de mulheres grávidas, um Registro de Antirretroviral na Gravidez foi estabelecido (<http://www.apregistry.com>). Este é um estudo observacional, prospectivo voluntário, de registro de exposição, desenhado para coletar e avaliar dados de resultados de exposição de grávidas aos produtos antirretrovirais. Para darunavir, exposições suficientes no primeiro trimestre estão disponíveis para permitir a detecção de pelo menos um aumento de duas vezes no risco de defeitos congênitos gerais. Nenhum aumento foi detectado até o momento.

Darunavir/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia ou 800/100 mg uma vez ao dia) em combinação com um regime de base foi avaliado em um estudo clínico com 36 mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestre e pós-parto. Os dados de farmacocinética demonstraram que a exposição ao darunavir e ritonavir como parte de um regime antirretroviral foi menor durante a gravidez quando comparado com pós-parto (6 a 12 semanas). Resposta virológica foi preservada durante todo o período do estudo em ambos os braços. Nenhuma transmissão de mãe para filho ocorreu nos recém-nascidos de 31 pacientes que ficaram no tratamento antirretroviral até o parto. Darunavir/ritonavir foi bem tolerado durante a gravidez e o pós-parto. Não houve novos achados clinicamente significativos de segurança comparado com o perfil de segurança conhecido de darunavir/ritonavir em adultos infectados por HIV-1.

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

Lactação

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**[®].

Fertilidade

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Prezista[®] deve ser utilizado em combinação com ritonavir em dose baixa como potencializador farmacocinético.

Prezista[®] não deve ser usado em combinação com outros antirretrovirais que também requeiram potencialização farmacocinética com ritonavir.

Darunavir quando usado em combinação com o ritonavir é um inibidor da CYP3A, CYP2D6 e P-gp. A coadministração de **Prezista**[®]/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. A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com medicamentos que apresentam metabólitos ativos formados pela CYP3A podem resultar em concentração plasmática reduzida destes metabólitos ativos, potencialmente levando a uma perda de suas funções terapêuticas.

O darunavir e o ritonavir são metabolizados pela CYP3A. Espera-se que os medicamentos que induzam a atividade da CYP3A, aumentem a depuração de darunavir e ritonavir, resultando em menores concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir.

A coadministração com outros medicamentos que inibem a CYP3A pode diminuir a depuração de darunavir e ritonavir e pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de darunavir e ritonavir.

As interações medicamentosas apresentadas por classe de medicamento é apresentada a seguir, incluindo exemplos de medicamentos. Essa lista de exemplos de interações medicamentosas não é completa e, portanto, a bula de cada medicamento que é coadministrado com **Prezista**[®] deve ser consultada para informações relacionadas à rota do metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem realizadas em relação à administração concomitante.

Medicamentos antirretrovirais

Inibidores da transferência da cadeia pela integrase

- dolutegravir

Prezista[®]/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**[®]/ritonavir pode ser usado concomitantemente com dolutegravir sem ajuste de dose.

- elvitegravir

Quando **Prezista**[®]/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.

- raltegravir

Alguns estudos clínicos sugerem que o raltegravir pode causar uma diminuição modesta 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**[®] com baixa dose de ritonavir e raltegravir pode ser usada sem ajustes de dose.

Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs):

- didanosina

Prezista[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) não afetou significativamente a exposição da didanosina. O uso combinado de **Prezista**[®] 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**[®]/ritonavir (que são administrados com alimentos).

- fumarato de tenofovir desoproxila

Os resultados de um estudo de interação com tenofovir (300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila uma vez ao dia) demonstraram que houve aumento de 22% na exposição sistêmica ao tenofovir quando este foi coadministrado com **Prezista**[®]/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**[®], ritonavir ou fumarato de tenofovir desoproxila 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**[®]/ritonavir.

Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNs)

- delavirdina

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

- etravirina

Em um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia) e etravirina, houve diminuição de 37% da exposição à etravirina na presença de **Prezista**[®]/ritonavir e nenhuma alteração relevante na exposição ao darunavir. Portanto, **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir (300/100 mg duas vezes ao 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**[®]/ritonavir. Uma vez que essa diferença não é considerada clinicamente relevante, a combinação de **Prezista**[®]/ritonavir e efavirenz pode ser usada sem ajustes da dose.

- nevirapina

Os resultados de um estudo de interação com **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir. Uma vez que essa diferença não é considerada clinicamente relevante, a combinação de **Prezista**[®]/ritonavir e nevirapina pode ser usada sem ajustes da dose.

- rilpivirina

Em um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (800/100 mg uma vez ao dia) e rilpivirina (150 mg uma vez ao dia), nenhum efeito clinicamente relevante sobre a exposição à darunavir foi observado. A exposição à rilpivirina aumentou em 130% (2,3 vezes) quando administrada em combinação com **Prezista**[®]/ritonavir. Uma vez que esta diferença não é considerada clinicamente relevante, a combinação de **Prezista**[®]/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**[®] foi administrada por via oral em combinação com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Portanto, **Prezista**[®] só deve ser administrado em combinação com baixa dose de ritonavir como um potencializador farmacocinético.

- lopinavir/ritonavir

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

- saquinavir

Em um estudo de interação entre **Prezista**[®] (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**[®]/ritonavir. Não se recomenda combinar saquinavir e **Prezista**[®], com ou sem baixa dose de ritonavir.

- atazanavir

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir.

- indinavir

Em um estudo de interação entre **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir. Quando coadministrado com **Prezista**[®]/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 IPs do HIV

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir e de outros IPs 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**[®]/ritonavir, a dose de maraviroque deve ser de 150 mg duas vezes ao dia.

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e maraviroque (150 mg duas vezes ao dia) demonstrou que, na presença de **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir. **Prezista**[®]/ritonavir e antiácidos podem ser usados concomitantemente sem ajuste de dose.

Antagonistas de receptor H₂

- cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina

A coadministração de ranitidina (150 mg duas vezes ao dia) e **Prezista**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) não afetou a exposição ao darunavir. **Prezista**[®]/ritonavir podem ser coadministrados com antagonistas de receptor H₂ 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**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) não afetou a exposição ao darunavir. **Prezista**[®]/ritonavir e inibidores da bomba de próton podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

Antagonista do adrenoceptor Alfa-1

- alfuzosina

A exposição à alfuzosina pode ser aumentada quando administrada concomitantemente ao **Prezista**[®]/ritonavir. O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com alfuzosina é contraindicado.

Antianginosos/Antiarrítmicos

- ranolazina

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

- ivabradina

O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com ivabradina é contraindicado.

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

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 duas vezes ao dia) e uma dose única de digoxina (0,4 mg) mostrou um aumento da ASC_{last} 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.

Prezista[®]/ritonavir e claritromicina podem ser usados sem ajuste de dose em pacientes com a função renal normal. Para pacientes com insuficiência renal, uma redução da dose de claritromicina deve ser considerada. Consulte a bula de claritromicina sobre a dose recomendada.

Anticoagulantes

- Anticoagulantes orais diretos (DOACs): apixabana, etexilato de dabigatrana, edoxabana, rivaroxabana

Os DOACs são metabolizados principalmente pelo CYP3A4 e/ou transportados pela P-gp. A administração concomitante com **Prezista**[®]/ritonavir pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas do DOAC, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia.

A co-administração de um DOAC afetado pela P-gp e CYP3A4, incluindo apixabana e rivaroxabana, não é recomendada com **Prezista**[®]/ritonavir.

Os resultados de um estudo de interação medicamentosa entre darunavir 800 mg, ritonavir 100 mg e etexilato de dabigatrana 150 mg em indivíduos saudáveis mostrou um aumento de 1,7 vezes na AUC plasmática de dabigatrana após dose única de darunavir e ritonavir, e um aumento de 1,2 vezes na AUC plasmática após doses repetidas de darunavir e ritonavir. O estudo demonstrou um aumento de 1,6 vezes na C_{max} plasmática de dabigatrana após dose única de darunavir e ritonavir, e um aumento de 1,2 vezes na C_{max} plasmática de dabigatrana após doses repetidas de darunavir e ritonavir.

Devem ser considerados monitorização clínica e/ou redução de dose do DOAC quando um DOAC não afetado pelo CYP3A4 mas transportado pela P-gp, incluindo etexilato de dabigatrana e edoxabana, é co-administrado com **Prezista**[®]/ritonavir.

- 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**[®]/ritonavir não deve ser usado 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**[®].

- carbamazepina

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/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 (ASC_{12h}) diminuiu em 49%. Para a carbamazepina, a ASC_{12h} aumentou em 45%. Não se recomenda ajuste de dose para **Prezista**[®]/ritonavir. Se houver necessidade de associar **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir.

- clonazepam

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com clonazepam pode aumentar as concentrações de clonazepam. Recomenda-se monitoramento clínico ao coadministrar **Prezista**[®]/ritonavir com clonazepam.

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**[®]/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**[®]/ritonavir. Se os ISRSs forem coadministrados com **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir, devem ser monitorados quanto à resposta antidepressiva.

- amitríptilina, desipramina, imipramina, nortríptilina e trazodona

O uso concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir com esses antidepressivos e um ajuste de dose do antidepressivo pode ser necessário.

Antieméticos

- domperidona

Use com cautela: monitore as reações adversas da domperidona.

Antifúngicos

-cetoconazol, itraconazol, isavuconazol, posaconazol e voriconazol

O cetoconazol, o itraconazol, o isavuconazol, o posaconazol e o voriconazol são inibidores moderados à potentes da CYP3A e/ou 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.

As concentrações plasmáticas de voriconazol podem ser diminuídas na presença de **Prezista**[®]/ritonavir. O voriconazol não deve ser administrado a pacientes que recebem **Prezista**[®]/ritonavir, a menos que uma avaliação da relação benefício/risco justifique o uso de voriconazol.

A monitoração clínica é recomendada quando se administra concomitantemente **Prezista**[®]/ritonavir com posaconazol ou izavuconazol.

Quando a coadministração for necessária, a dose diária de cetoconazol ou itraconazol não deve exceder 200 mg.

- clotrimazol e fluconazol

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com esses antifúngicos pode aumentar as concentrações de darunavir, ritonavir e/ou dos antifúngicos. Recomenda-se monitoramento clínico ao coadministrar **Prezista**[®]/ritonavir com esses antifúngicos.

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

- arteméter/lumefantrina

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**[®]/ritonavir 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.

Antimicobacterianos

- 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-desacetilrifabutina. 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 são justificados em pacientes que recebem a associação.

Antineoplásicos

- dasatinibe, everolimo, irinotecano, 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 ou irinotecano não é recomendado.

Antiplaquetários

Clopidrogel

É esperado uma diminuição da concentração plasmática do metabólito ativo do clopidrogel quando administrado concomitante com **Prezista**[®]/ritonavir, o qual pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidrogel. O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com clopidrogel não é recomendado.

Prasugrel

Não é esperado que a associação **Prezista**[®]/ritonavir tenha um efeito clinicamente relevante sobre as concentrações plasmáticas do metabólito ativo de prasugrel.

Antipsicóticos/Neurolépticos

- lurasidona

O uso concomitante de lurasidona e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar a exposição à lurasidona (inibição da CYP3A4). O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com lurasidona é contraindicado.

- 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.

- perfenazina

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir e perfenazina pode aumentar as concentrações do neuroléptico (inibição de CYP3A ou CYP2D6). Recomenda-se monitoramento clínico ao coadministrar **Prezista**[®]/ritonavir com perfenazina além de considerar uma dose menor do neuroléptico.

- risperidona, tioridazina

O uso concomitante de risperidona ou tioridazina com **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir.

- quetiapina

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

Betabloqueadores

- carvedilol, metoprolol, timolol

A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com betabloqueadores pode aumentar as concentrações do betabloqueador (inibição da CYP2D6). Monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com betabloqueadores e uma dose menor dos betabloqueadores 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**[®]/ritonavir são usados concomitantemente (inibição da CYP2D6 e/ou da CYP3A). Cautela é justificada e recomenda-se um monitoramento clínico cuidadoso.

Contraceptivos

- etinilestradiol e noretisterona

Os resultados de um estudo de interação entre **Prezista**[®]/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.

- etinilestradiol e drospirenona

Não se conhece o efeito de **Prezista**[®]/ritonavir na exposição à drospirenona.

Quando **Prezista**[®]/ritonavir é co-administrado com um produto contendo drospirenona, recomenda-se monitoramento clínico devido ao potencial da hipercalcemia.

Não há dados disponíveis para fazer recomendações sobre o uso de **Prezista**[®]/ritonavir com outros anticoncepcionais hormonais. Portanto, são recomendados métodos de contracepção adicionais ou alternativos (não hormonais).

Corticosteroides:

- corticosteroides metabolizados principalmente pela CYP3A (betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triancinolona).

O uso concomitante de corticosteroides e **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir com corticosteroides. Devem ser consideradas alternativas, particularmente para uso em longo prazo.

Para a coadministração de corticosteroides por via tópica sensíveis à inibição da CYP3A, consulte a bula do corticosteroide para condições ou usos que aumentem sua absorção sistêmica.

- 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 do início 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 gastrintestinal

- cisaprida

A exposição à 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)

- elbasvir / grazoprevir

O uso concomitante de elbasvir/grazoprevir e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar a exposição ao grazoprevir (inibição de OATP1B e CYP3A).

O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com elbasvir/grazoprevir é contraindicado.

- 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.

- glecaprevir/pibrentasvir

A utilização concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar a exposição à glecaprevir e pibrentasvir (inibição da glicoproteína-P, BCRP e/ou OATP1B1/3).

A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com glecaprevir/pibrentasvir não é recomendada.

Fitoterápicos

- Erva de São João

A administração concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]. A administração concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir. As concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise. O uso concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]/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**[®]/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[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) aumentou 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**[®]/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**[®]/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. Quando a administração de rosuvastatina e **Prezista**[®]/ritonavir é necessária, 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**[®]/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**[®]/ritonavir e pitavastatina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

Outros agentes modificadores de lipídios

- lomitapida

Espera-se que **Prezista**[®]/ritonavir aumente a exposição da lomitapida quando coadministrado. A coadministração é contraindicada.

Imunossupressores

- ciclosporina, everolimo, sirolimo, tacrolimo

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

Beta-agonistas inalatórios

- salmeterol

O uso concomitante de salmeterol e **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir e buprenorfina/naloxona demonstraram que a exposição à buprenorfina não foi afetada quando administrada com **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir e buprenorfina sejam coadministrados.

- fentanila, oxicodona, tramadol

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com fentanila, oxicodona ou tramadol pode aumentar as concentrações do analgésico. Recomenda-se monitoramento clínico ao coadministrar **Prezista**[®]/ritonavir com esses analgésicos.

- metadona

Um estudo de interação investigando o efeito de **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) sobre a terapia de manutenção de metadona estável demonstrou uma diminuição da ASC 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**[®]/ritonavir. Entretanto, recomenda-se um monitoramento clínico quando a terapia de manutenção precisar ser ajustada em alguns pacientes.

Antagonista opioide

- naloxegol

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com naloxegol é contraindicada.

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**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia). O uso concomitante de inibidores de PDE-5 para o tratamento de disfunção erétil com **Prezista**[®]/ritonavir deve ser realizado com cautela. Se o uso concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]/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**[®]/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**[®]/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**[®]/ritonavir, um ajuste de dose de tadalafila se faz necessário. Em pacientes que estiverem recebendo **Prezista**[®]/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 uma vez ao dia baseando-se na tolerabilidade individual. Para pacientes em tratamento com tadalafila e iniciando **Prezista**[®]/ritonavir, descontinue o uso de tadalafila por pelo menos 24 horas antes do início do tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir e evite o uso de tadalafila durante o início do tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir. Após ao menos 1 semana seguida ao início do tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir, retome tadalafila em doses de 20 mg uma vez ao dia e aumente para 40 mg ao dia, baseando-se na tolerabilidade individual.

Inibidores da agregação plaquetária

- ticagrelor

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor. A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com ticagrelor não é recomendada.

Sedativos/Hipnóticos

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

A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com esses sedativos/hipnóticos pode aumentar as concentrações destes (inibição da CYP3A). A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com midazolam ou triazolam oral é contraindicada. 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 monitoração clínica é recomendada na administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com outros sedativos/hipnóticos, e uma dose mais baixa dos sedativos/hipnóticos deve ser considerada.

Tratamento da ejaculação precoce

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com dapoxetina é contraindicada.

Antiespasmódicos urinários

- fesoterodina, solifenacina

Use com cautela: monitore as reações adversas de fesoterodina ou solifenacina, pode ser necessário reduzir a dose de fesoterodina ou solifenacina.

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 de darunavir.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prezista[®] 75 mg, 150 mg e 600 mg: este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Prezista[®] 800 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**[®] 600 mg são ovais, na cor laranja.

Os comprimidos de **Prezista**[®] 800 mg são ovais e vermelhos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de **Prezista**[®] devem ser tomados por via oral 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 o início do tratamento com **Prezista**[®], os pacientes devem ser aconselhados a não alterar a dose, a forma farmacêutica ou interromper a terapia sem instruções do médico.

Adultos

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

Tabela 10: Posologia - Adultos		
	Pacientes com experiência de tratamento com antirretroviral	
Pacientes sem tratamento anterior com antirretroviral	Sem mutação associada com resistência ao darunavir (DRV-RAMs)*	Com pelo menos uma mutação associada com resistência ao darunavir (DRV-RAMs)*
800mg de Prezista [®] uma vez ao dia tomado com 100 mg de ritonavir e com refeição.	800 mg de Prezista [®] uma vez ao dia tomado com 100 mg de ritonavir e com refeição.	600 mg de Prezista [®] duas vezes ao dia tomado com 100 mg de ritonavir e com refeição.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V

Para pacientes com experiência prévia de tratamento com antirretrovirais, o teste de genótipo de HIV é recomendado. Mas quando o teste não for possível, o regime de dose com **Prezista**[®] 600 mg duas vezes ao dia tomado com 100 mg de ritonavir é o recomendado.

Pacientes Pediátricos (3 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 15 kg)

A dose recomendada de **Prezista**[®]/ritonavir para pacientes pediátricos (3 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 15 kg) está embasada no peso corpóreo (vide as tabelas a seguir) e não pode exceder a dose recomendada para adultos (600/100 mg duas vezes ao dia). O tipo de alimento não interfere na exposição ao darunavir.

Tabela 11: Dose recomendada de Prezista [®] comprimidos e ritonavir para pacientes pediátricos previamente expostos a tratamento antirretroviral com pelo menos uma mutação associada à resistência a darunavir* e pesando pelo menos 15 kg (3 a < 18 anos de idade)	
Peso Corpóreo (kg)	Dosagem
≥ 15 kg a < 30 kg	375mg de Prezista [®] com 50 mg de ritonavir duas vezes ao dia com alimentos
≥ 30 kg a < 40 kg	450 mg de Prezista [®] com 60 mg de ritonavir duas vezes ao dia com alimentos
≥ 40 kg	600 mg de Prezista [®] com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia com alimentos

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V

Tabela 12: Dose recomendada de Prezista [®] comprimidos e ritonavir para pacientes pediátricos sem tratamento antirretroviral anterior ou previamente expostos a tratamento antirretroviral sem mutações associadas à resistência a darunavir* e pesando pelo menos 15 kg (3 a < 18 anos de idade)	
Peso Corpóreo (kg)	Dosagem
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg de Prezista [®] com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia com alimentos
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg de Prezista [®] com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia com alimentos
≥ 40 kg	800 mg de Prezista [®] com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia com alimentos

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V

O ritonavir é utilizado como um potencializador da farmacocinética do darunavir.

Não foram realizados estudos em crianças com menos de 3 anos de idade.

Para pacientes pediátricos com experiência prévia de tratamento com antirretrovirais, o teste de genótipo de HIV é recomendado. Mas quando o teste de genótipo de HIV não for possível, o regime de dose uma vez ao dia é recomendado em pacientes pediátricos sem experiência prévia a inibidores de protease do HIV e o regime de dose duas vezes ao dia é recomendado em pacientes com experiência prévia a inibidores de protease do HIV. **Prezista**[®]/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos.

Antes de prescrever **Prezista**[®], os pacientes pediátricos com peso igual ou maior a 15 kg devem ser avaliados quanto à capacidade de engolir comprimidos.

Gravidez e Pós-Parto

Nenhum ajuste de dose é requerido para darunavir/ritonavir durante a gravidez e no pós-parto. É necessária cautela em pacientes com medicação concomitante que pode diminuir ainda mais a exposição ao darunavir. (vide “Características Farmacológicas – Gravidez e pós-parto”)

Conduta em caso de esquecimento de dose

Se usando o regime de dose de uma vez ao dia: no caso de esquecimento de uma dose de **Prezista**[®] e/ou ritonavir em até 12 horas do horário de administração usual, os pacientes devem ser orientados a tomarem a dose prescrita de **Prezista**[®] e ritonavir com alimentos o mais rápido possível. Se o esquecimento for percebido após 12 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.

Se usando o regime de dose de duas vezes ao dia: No caso de esquecimento de uma dose de **Prezista**[®] e/ou ritonavir em até 6 horas do horário de administração usual, os pacientes devem ser orientados a tomarem a dose prescrita de **Prezista**[®] 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

Idosos (65 anos de idade ou mais):

A informação sobre o uso de **Prezista**[®] em pacientes com idade acima de 65 anos é limitada. Portanto, **Prezista**[®] deve ser usado com cautela nesta faixa etária.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados relacionados ao uso de **Prezista**[®] quando coadministrado a pacientes com insuficiência hepática grave. **Prezista**[®] não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C) (vide *Contraindicações, Advertências e Precauções e Propriedades Farmacocinéticas*).

Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose de **Prezista**[®]/ritonavir em pacientes com insuficiência renal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil geral de segurança do **Prezista**[®] é baseado em todos os dados de ensaios clínicos e pós-comercialização disponíveis e é consistente com os dados apresentados abaixo.

Reações Adversas a **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia identificadas em pacientes adultos sem tratamento anterior com antirretroviral

A avaliação de segurança é baseada em todos os dados de segurança até a semana de tratamento 192 do estudo de Fase III ARTEMIS comparativo de **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia *versus* lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia nos pacientes adultos infectados pelo HIV sem tratamento antirretroviral anterior. A exposição total em pacientes-anos no grupo **Prezista**[®]/ritonavir e no grupo lopinavir/ritonavir foi de 1072,0 e 1021,4, respectivamente.

A maioria das reações adversas relatadas durante o tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir foi de gravidade leve. As reações adversas de intensidade moderada a grave (Grau 2-4) mais frequentes ($\geq 5\%$) foram diarreia, cefaleia e dor abdominal.

As reações adversas de intensidade grave (grau 3 ou 4) mais frequentes ($\geq 1\%$) foram relacionadas com anormalidades laboratoriais. Todas as outras reações adversas de Grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes. 2,3% dos pacientes do grupo **Prezista**[®]/ritonavir descontinuaram o tratamento devido a reações adversas.

As reações adversas a **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia de intensidade no mínimo moderada (grau 2-4) em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 sem tratamento antiretroviral anterior são apresentadas na tabela a seguir:

As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raro ($< 1/10000$). Dentro de cada grupo de frequência, quando relevante, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de intensidade.

Tabela 13: Reações adversas de intensidade no mínimo Grau 2 reportadas em ARTEMIS (192 Semanas)			
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa*	Frequência	Prezista [®] /ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia + TDF/FTC# N=343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia + TDF/FTC# N=346
Transtornos do sistema nervoso			
Cefaleia	Comum	6,7%	5,5%

Transtornos gastrintestinais			
Dor abdominal	Comum	5,8%	6,1%
Pancreatite aguda	Incomum	0,6%	0,6%
Diarreia	Comum	8,7%	15,9%
Dispepsia	Incomum	0,3%	0,3%
Flatulência	Incomum	0,9%	0,9%
Náusea	Comum	4,1%	3,8%
Vômitos	Comum	2,0%	3,5%
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo			
Angioedema*	Incomum	0,6%	0%
Prurido	Comum	1,2%	0,9%
Erupção cutânea	Comum	2,9%	4,6%
Síndrome de Stevens-Johnson	Incomum	0,3%	0%
Urticária ⁺	Comum	1,2%	0,6%
Transtornos músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo			
Mialgia	Incomum	0,6%	1,4%
Osteonecrose ⁺	Incomum	0,3%	0%
Transtornos metabólicos e nutricionais			
Anorexia	Comum	1,5%	0,9%
Diabetes <i>mellitus</i>	Incomum	0,6%	0,9%
Condições gerais e do local da administração			
Astenia	Incomum	0,9%	0%
Fadiga	Incomum	0,9%	2,9%
Transtornos do sistema imunológico			
Hipersensibilidade (medicamento) ⁺	Incomum	0,6%	1,4%
Síndrome de reconstituição imunológica	Incomum	0,3%	0,3%
Transtornos hepatobiliares			
Hepatite aguda	Incomum	0,3%	0,9%
Transtornos psiquiátricos			
Sonhos anormais	Incomum	0,3%	0,3%

* Excluindo anormalidades laboratoriais relacionadas como reações adversas

Tenofovir disoproxil fumarato/entricitabina

+ Reações adversas a medicamento identificadas na experiência pós comercialização

As anormalidades laboratoriais, grau 2-4, consideradas reações adversas, em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 sem tratamento antirretroviral anterior são apresentadas na tabela a seguir:

Tabela 14: Anormalidades laboratoriais, graus 2-4, consideradas reações adversas em análise da Semana 192 do estudo ARTEMIS				
Parâmetro laboratorial*	Limite	Frequência	Prezista [®] /ritonavir 800/100 mg ma vez ao dia + TDF/FTC [#] N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg por dia + TDF/FTC [#] N=346
ALT				
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	8,8%	9,4%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Comum	2,9%	3,5%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0,9%	2,9%
AST				
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	7,3%	9,9%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Comum	4,4%	2,3%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Comum	1,2%	2,6%

Fosfatase Alcalina				
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN			
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Comum	1,5%	1,5%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0%	0,6%
		Incomum	0%	0%
Triglicerídeos				
Grau 2	500-750 mg/dL	Comum	2,6%	9,9%
Grau 3	751-1200 mg/dL	Comum	1,8%	5,0%
Grau 4	> 1.200 mg/dL	Comum	1,5%	1,2%
Colesterol total*				
Grau 2	240-300 mg/dL	Muito comum	22,9%	27,1%
Grau 3	> 300 mg/dL	Comum	1,5%	5,5%
LDL-colesterol*				
Grau 2	160-190 mg/dL	Muito comum	14,1%	12,3%
Grau 3	≥ 191 mg/dL	Comum	8,8%	6,1%
Níveis de glicose elevados				
Grau 2	126-250 mg/dL	Muito comum	10,8%	9,6%
Grau 3	251-500 mg/dL	Comum	1,2%	0,3%
Grau 4	> 500 mg/dL	Incomum	0%	0%
Lipase pancreática				
Grau 2	> 1,5 a ≤ 3,0 x LSN	Comum	2,6%	1,7%
Grau 3	> 3,0 a ≤ 5,0 x LSN	Incomum	0,6%	1,2%
Grau 4	> 5,0 x LSN	Incomum	0%	0,9%
Amilase pancreática				
Grau 2	> 1,5 a ≤ 2,0 x LSN	Comum	4,7%	2,3%
Grau 3	> 2,0 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	4,7%	4,1%
Grau 4	> 5,0 x LSN	Incomum	0%	0,9%

* Dados de grau 4 não se aplicam na Divisão da escala de classificação de AIDS

Tenofovir disoproxil fumarato/entricitabina

Reações Adversas a Prezista®/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®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia.

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

As reações adversas moderadas a graves (grau 2– 4) mais frequentes (≥ 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®/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*:

Tabela 15: Análise agrupada POWER 1, 2 e 3		
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR# n=467
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Cefaleia	Comum	8,8%
Distúrbios gastrintestinais		
Distensão abdominal	Comum	1,9%
Dor abdominal	Comum	6,4%
Pancreatite aguda	Incomum	0,4%
Diarreia	Muito comum	13,7%
Dispepsia	Comum	1,5%
Flatulência	Comum	1,5%
Náusea	Comum	6,2%

Tabela 15: Análise agrupada POWER 1, 2 e 3

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR# n=467
Vômitos	Comum	5,6%
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Prurido	Comum	2,6%
Erupção cutânea	Comum	3,4%
Urticária ⁺	Incomum	0,6%
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Mialgia	Comum	3,2%
Osteonecrose	Incomum	0,6%
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Anorexia	Comum	2,4%
Diabetes <i>mellitus</i>	Comum	1,3%
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Astenia	Comum	3,6%
Fadiga	Comum	3,9%
Distúrbios do sistema imunológico (medicamento) hipersensibilidade⁺	Incomum	0,6%
Síndrome inflamatória da reconstituição imune	Incomum	0,2%
Distúrbios hepatobiliares		
Hepatite aguda	Incomum	0,4%
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas		
Ginecomastia	Incomum	0,9%
Distúrbios psiquiátricos		
Sonhos anormais	Incomum	0,4%

* Excluindo anormalidades laboratoriais relatadas como reações adversas

Esquema de base 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:

Tabela 16: Análise agrupada POWER 1, 2 e 3

Parâmetro laboratorial Termo Preferencial	Limite	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR# N = 467
ALT			
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	6,1%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Comum	2,4%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0,9%
AST			
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	6,9%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Comum	3,0%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0,6%
Fosfatase alcalina			
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	3,9%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Incomum	0,9%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0%
Triglicérides			
Grau 2	500 – 750 mg/dL	Comum	9,3%
Grau 3	751 – 1200 mg/dL	Comum	8,2%
Grau 4	> 1.200 mg/dL	Comum	3,9%
Colesterol total*			
Grau 2	240 – 300 mg/dL	Muito comum	17,7%
Grau 3	> 300 mg/dL	Comum	7,1%
LDL-colesterol*			
Grau 2	160 – 190 mg/dL	Muito comum	13,2%
Grau 3	≥ 191 mg/dL	Comum	9,1%
Níveis de glicose elevados			
Grau 2	126 – 250 mg/dL	Muito comum	15,4%
Grau 3	251 – 500 mg/dL	Comum	1,7%
Grau 4	> 500 mg/dL	Incomum	0,2%

Tabela 16: Análise agrupada POWER 1, 2 e 3

Parâmetro laboratorial Termo Preferencial	Limite	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR# N = 467
Lipase pancreática			
Grau 2	> 1,5 a ≤ 3,0 x LSN	Comum	5,2%
Grau 3	> 3,0 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	2,6%
Grau 4	> 5,0 x LSN	Incomum	0,9%
Amilase pancreática			
Grau 2	> 1,5 a ≤ 2,0 x LSN	Comum	7,4%
Grau 3	> 2,0 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	7,8%
Grau 4	> 5,0 x LSN	Comum	1,1%

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 600/100 mg duas vezes ao dia identificados em pacientes adultos com experiência anterior de tratamento

Foi realizado outro estudo de fase III (TITAN) comparando Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia com lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia em pacientes adultos infectados HIV 1 que já receberam tratamento com antirretroviral. O total de anos de exposição dos pacientes no braço Prezista®/ritonavir e no braço lopinavir/rtv foi de 462,5 e 436,1, respectivamente.

A maioria das reações adversas relatadas durante o tratamento com Prezista®/ritonavir foram leves em gravidade.

As reações adversas de intensidade moderada a grave (grau 2-4) mais frequentes (≥ 5%) foram diarreia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, náuseas, dor abdominal, vômitos, aumento das enzimas hepáticas e erupção cutânea.

As reações adversas graves (grau 3 ou 4) mais frequentes (≥ 1%) foram relacionadas a anomalias laboratoriais. Todas as outras reações adversas de grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes. Descontinuaram o tratamento devido às reações adversas 4,7% dos pacientes.

As reações adversas a Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia de intensidade no mínimo moderada (grau 2-4) em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 com experiência anterior de tratamento com antirretroviral no estudo TITAN estão mencionadas na tabela seguir:

Tabela 17: Reações adversas de intensidade no mínimo Grau 2 reportadas em TITAN (96 Semanas)

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa*	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg uma vez ao dia + OBR# N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg por dia + OBR## N=297
Transtornos do sistema nervoso			
Cefaleia	Comum	2,7%	3,0%

Transtornos gastrintestinais			
Distensão abdominal	Comum	2,0%	0,3%
Dor abdominal	Comum	5,7%	2,7%
Pancreatite aguda	Incomum	0,3%	0,3%
Diarreia	Muito comum	14,4%	19,9%
Dispepsia	Comum	2,0%	1,0%
Flatulência	Incomum	0,3%	1,0%
Náusea	Comum	7,0%	6,4%
Vômitos	Comum	5,4%	2,7%
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	Comum	1,0%	1,0%
Erupção cutânea	Comum	5,0%	2,0%
Urticária ⁺	Incomum	0,3%	0%
Transtornos músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo			
Mialgia	Comum	1,0%	0,7%
Transtornos metabólicos e nutricionais			
Anorexia	Comum	1,7%	2,0%
Diabetes <i>mellitus</i>	Comum	1,7%	0,3%
Condições gerais e do local da administração			
Astenia	Comum	3,4%	1,0%
Fadiga	Comum	2,0%	1,3%
Transtornos do sistema imunológico			
Síndrome de reconstituição imunológica	Incomum	0,3%	0%
Transtornos do sistema reprodutivo e das mamas			
Hepatite aguda	Incomum	0,3%	0,9%
Transtornos psiquiátricos			
Sonhos anormais	Incomum	0,7%	0%

* Excluindo anormalidades laboratoriais relatadas como reações adversas

Esquema de base otimizado

+ Reações adversas a medicamento identificadas na experiência pós comercialização

No estudo também foram relatadas as seguintes anormalidades laboratoriais de grau 2-4: ALT, AST, ALP, triglicérides, colesterol total, LDL-colesterol, níveis de glicose elevados, lípase pancreática, amilase pancreática.

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® em combinação com baixa dose de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, ARIEL no qual 21 pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1 com experiência prévia em tratamento antirretroviral na faixa etária de 3 e < 6 anos e peso ≤ 10 kg e < 20 kg receberam suspensão oral de Prezista® em combinação com ritonavir em dose baixa e outros agentes antirretrovirais e DIONE, no qual 12 pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1 não tratados com antirretroviral anteriormente na faixa etária de 12 e < 18 anos e pesando pelo menos 40 kg receberam

Prezista[®] comprimidos em combinação com ritonavir em dose baixa e outros agentes antirretrovirais (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

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, 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 e hepatite autoimune, também foram relatados no contexto da síndrome inflamatória da reconstituição imune (vide “Advertências e precauções”).

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

Aumento da creatinofosfoquinase, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise tem sido relatado com o uso de IPs, 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, incluindo casos isolados):

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

Distúrbios renais e urinários: nefropatia cristalina

Populações Especiais

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

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

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

Tratamento

Não há antídoto específico para a superdose de **Prezista**[®]. O tratamento consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. 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

MS-1.1236.3387

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Prezista[®] 75 mg e 150 mg:

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC - Gurabo, Porto Rico – EUA.

Embalado (emb. primária) por:

Janssen-Cilag SpA. - Latina – Itália.

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag SpA. - Latina – Itália.

OU

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

Prezista[®] 600 mg:

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC - Gurabo, Porto Rico – EUA.

Embalado por:

Janssen-Cilag SpA. - Latina – Itália.

OU

Johnson & Johnson Industrial Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 59.748.988/0001-14

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

OU

Johnson & Johnson Industrial Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 59.748.988/0001-14

Indústria Brasileira

Prezista® 800 mg:

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC - Gurabo, Porto Rico – EUA.

OU

Janssen-Cilag SpA. - Latina – Itália.

Embalado por:

Janssen Ortho LLC - Gurabo, Porto Rico – EUA.

OU

Janssen-Cilag SpA. - Latina – Itália.

OU

Johnson & Johnson Industrial Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 59.748.988/0001-14

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

OU

Johnson & Johnson Industrial Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 59.748.988/0001-14

Indústria Brasileira



® Marca Registrada

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/07/2023.



CCDS 2207

VPS TV 14.0

Versão para o Mercado Privado

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 600 mg de darunavir em frasco com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS E ACIMA OU IGUAL A 15 KG (75 mg, 150 mg e 600 mg).

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).

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

Prezista® 75 mg, 150 mg

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

Prezista® 600 mg

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos

Prezista® 75 mg, 150 mg e 600 mg: 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.

Pacientes Pediátricos

Prezista® 75 mg, 150 mg e 600 mg: em associação com baixa dose de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em pacientes pediátricos a partir de 3 anos de idade com pelo menos 15 kg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia de Prezista®/ritonavir 600/100mg duas vezes ao dia em pacientes adultos com experiência anterior de tratamento

A evidência de **Prezista®/ritonavir 600/100 mg** duas vezes ao dia em pacientes anteriormente tratados é baseada na análise de 96 semanas do estudo de Fase III (TITAN) em pacientes anteriormente tratados, sem tratamento anterior com lopinavir/ritonavir e nas análises dos dados de 96 semanas dos estudos de Fase IIB POWER 1, 2 e 3 nos pacientes com nível elevado de resistência a inibidores de protease (IPs).

O TITAN é um estudo de Fase III aberto, randomizado e controlado comparativo de **Prezista®/ritonavir 600/100 mg** duas vezes ao dia versus lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 com experiência com tratamento antirretroviral e sem tratamento anterior com lopinavir/ritonavir. Os dois grupos usaram um esquema de base otimizado (OBR) que consistiu de no mínimo 2 antirretrovirais (ITRNs com ou sem ITRNNs).

Os pacientes infectados pelo HIV-1 que foram elegíveis para esse estudo tinham carga viral plasmática > 1000 cópias de RNA HIV-1/mL e estavam em um esquema de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) por no mínimo 12 semanas.

A resposta virológica foi definida como carga viral plasmática confirmada < 400 de RNA HIV-1/mL. As análises incluíram 595 pacientes no estudo TITAN que haviam finalizado 96 semanas de tratamento ou descontinuado precocemente. As características demográficas e da linha de base eram equilibradas entre o grupo **Prezista®/ritonavir 600/100 mg** duas vezes ao dia e o grupo lopinavir/ritonavir. Os 298 pacientes com **Prezista®/ritonavir 600/100 mg** duas vezes ao dia tinham mediana de idade de 40 anos (intervalo 18 – 68), 77% eram do sexo masculino, 54% brancos, 18% negros, 15% hispânicos e 9% aiáticos. Na linha de base, a média da carga viral plasmática era 4,33 log₁₀ de RNA HIV-1/mL e a mediana da contagem de células CD4+ era 235 x 10⁶ células/L (intervalo 3 – 831 x 10⁶ células/L).

A tabela a seguir mostra os dados de eficácia das análises de 48 semanas e 96 semanas do Estudo TITAN:

Tabela 1: Dados de eficácia das análises das semanas 48 e 96 (Estudo TITAN)						
Resultados	TITAN - Semana 48 ^a			TITAN - Semana 96 ^b		
	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia + OBR N=297	Diferença entre tratamento s (IC de 95% da diferença)	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia + OBR N=297	Diferença entre tratamento s (IC de 95% da diferença)

Carga viral < 400 cópias de RNA HIV-1/mL ^c	228 (76,5%)	199 (67,0%)	9,5% (2,3; 16,7) ^d	199 (66,8%)	175 (58,9%)	7,9% (0,1; 15,6) ^d
Carga viral < 50 cópias de RNA HIV-1/mL ^c	211 (70,8%)	179 (60,3%)	10,5% (2,9; 18,1) ^d	180 (60,4%)	164 (55,2%)	5,2% (-2,8; 13,1) ^d
Alteração média em log da carga viral em relação à linha de base (log ₁₀ cópias/mL)	-1,95	-1,72	-0,23 ^f (-0,44; -0,02) ^d	-1,71	-1,52	-0,19 ^f (-0,40; 0,03)
Alteração mediana da contagem de células CD4+ em relação à linha de base (x 10 ⁶ /L) ^e	88	81		81	93	

- a) Dados baseados na análise na semana 48
 b) Dados baseados na análise na semana 96
 c) Classificações de acordo com o algoritmo TLOVR (tempo para perda da resposta virológica)
 d) Com base na aproximação normal para a diferença em % de resposta
 e) NC=F
 f) Diferença em médias

Na análise de 48 semanas, a resposta virológica, definida como a porcentagem de indivíduos com nível de carga viral plasmática < 400 de RNA HIV-1/mL foi de 76,5% e 67,0% para o grupo **Prezista**[®]/ritonavir e lopinavir/ritonavir, respectivamente. A não-inferioridade na resposta virológica foi demonstrada (valor de p < 0,001) para a população ITT e a população OP, além disso a superioridade de **Prezista**[®]/ritonavir sobre lopinavir/ritonavir foi demonstrada (p = 0,008). Em 70,8% dos pacientes no grupo **Prezista**[®]/ritonavir atingiram carga viral < 50 de RNA HIV-1/mL versus 60,3% no grupo lopinavir/ritonavir.

Análises dos dados de 96 semanas de tratamento no estudo TITAN demonstraram eficácia antirretroviral sustentada e benefício imunológico. Na análise da semana 96, a resposta virológica, definida como a porcentagem de indivíduos com nível de carga viral plasmática < 400 de RNA HIV-1/mL foi de 66,8% e 58,9% para o grupo **Prezista**[®]/ritonavir e lopinavir/ritonavir, respectivamente. A não-inferioridade na resposta virológica foi demonstrada (valor de p < 0,001) para a população ITT e a população OP, além disso a superioridade de **Prezista**[®]/ritonavir sobre lopinavir/ritonavir foi demonstrada (p = 0,034 para a população ITT e p = 0,033 para a população OP). 60,4% dos pacientes no braço **Prezista**[®]/ritonavir atingiram carga viral < 50 de RNA HIV-1/mL versus 55,2% no grupo lopinavir/ritonavir.

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 (IPs), 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**[®]/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 carga viral > 1000 cópias de RNA HIV-1/mL, apresentavam tratamento anterior com IPs, ITRNNs e ITRNs, apresentavam pelo menos uma mutação primária (ou seja, principal) para IP na triagem e estavam em esquema estável contendo IP por pelo menos 8 semanas na triagem. A randomização foi estratificada pelo número de mutações ao IP, carga viral na triagem e uso de enfuvirtida.

As características demográficas e da linha de base eram equilibradas entre o braço **Prezista**[®]/ritonavir e o braço do comparador. Em ambos os estudos combinados, os 131 pacientes recebendo 600/100 mg de **Prezista**[®]/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 log₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL e a mediana da contagem de células CD4+ era 153 x 10⁶ células/L (intervalo: 3 - 776 x 10⁶ células/L). A mediana do “fold change” do darunavir era 4,3. No braço recebendo 600/100 mg de **Prezista**[®]/ritonavir duas vezes ao dia, os pacientes haviam sido expostos previamente a uma média de 4 IPs, 5 ITRNs e 1 ITRNN versus 4 IPs, 6 ITRNs e 1 ITRNN no braço do comparador. Vinte por cento dos pacientes no braço **Prezista**[®]/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 log₁₀ em relação à linha de base, foi avaliada em pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir mais um esquema de base otimizado (OBR) versus um braço controle recebendo um esquema de IP selecionado pelo investigador mais um esquema de base otimizado. O esquema de base otimizado consistia de pelo menos 2 ITRNs com ou sem enfuvirtida (ENF). Com base no teste para resistência e história médica prévia, os IPs 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 IPs com potencializador duplo. Aproximadamente 47% de todos os pacientes usaram enfuvirtida e 35% do uso ocorreu em pacientes que nunca haviam utilizado enfuvirtida.

POWER 3: dados adicionais de eficácia de 600/100 mg de **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir na dose recomendada de 600/100 mg duas vezes ao dia. O esquema de base 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 na linha de base era 4,58 log₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL e a contagem mediana de células CD4+ era 120 x 10⁶ células/L (intervalo: 0 - 831 x 10⁶ células/L). A mediana do “fold change” do darunavir era 3,2. Os pacientes tinham exposição prévia a uma média de 5 IPs, 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.

Tabela 2: Dados de eficácia das análises de 48 semanas (estudos POWER 1, POWER 2 agrupados e POWER 3)				
Resultados	Dados agrupados dos estudos POWER 1 e POWER 2			POWER 3
	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 131	Controle N = 124	Diferença do tratamento (IC de 95% da diferença)	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 334
Alteração média em log ₁₀ de RNA de HIV-1 em relação à linha de base (log ₁₀ cópias/mL) ^a	- 1,69	- 0,37	- 1,32 (- 1,58; -1,05)	- 1,62
RNA de HIV-1 ≥ 1 log ₁₀ abaixo da linha de base ^d	81 (61,8%)	20 (16,1%)	45,7% (35,0%; 56,4%) ^e	196 (58,7%)
< 400 cópias de RNA HIV-1/mL ^d	72 (55,0%)	18 (14,5%)	40,4% (29,8%; 51,1%) ^e	183 (54,8%)

Tabela 2: Dados de eficácia das análises de 48 semanas (estudos POWER 1, POWER 2 agrupados e POWER 3)				
Resultados	Dados agrupados dos estudos POWER 1 e POWER 2			POWER 3
	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 131	Controle N = 124	Diferença do tratamento (IC de 95% da diferença)	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N = 334
< 50 cópias de RNA HIV-1/mL ^d	59 (45,0%)	14 (11,3%)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^e	155 (46,4%)
Alteração média da contagem de CD4+ em relação à linha de base (x 10 ⁶ /L) ^c	103	17	86 ^b (57; 114)	105

- a) Paciente não completo é falha de classificação: os pacientes que descontinuaram prematuramente são incluídos com alteração igual a 0;
- b) Valores de 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 duas vezes ao 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 de < 50 cópias de RNA HIV-1/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 da semana 48, 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 <50 cópias de RNA HIV-1/mL.

Análises dos dados até 96 semanas de tratamento nos estudos POWER demonstraram eficácia antirretroviral e benefício imunológico mantido. 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 carga viral < 50 cópias de RNA HIV-1/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 x 10⁶ células/L (POWER 1 e 2) e 103 x 10⁶ células/L (POWER 3) foi observado. Dos 206 pacientes que responderam com supressão viral completa (< 50 cópias de RNA HIV-1/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 de 48 semanas do estudo ODIN, o número de falhas virológicas foi comparável nos grupos de **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia e **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia (22,1% versus 18,2%, respectivamente). Nas falhas virológicas do grupo **Prezista**[®]/ritonavir uma vez ao dia, 7 pacientes (12%) com desenvolvimento de RAMs a IP foram identificados, comparado

com 4 pacientes (10%) no grupo **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia. Um paciente do grupo **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia desenvolveu mutações principais ao IP, que incluíram 3 RAMs a DRV, resultando em uma suscetibilidade diminuída ao darunavir. Todas as falhas virológicas do grupo **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia mantiveram suscetibilidade ao darunavir. Quatro (6,7%) e 3 (7,1%) falhas virológicas desenvolveram 1 ou 2 RAMs ao ITRN no grupo **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia e **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Em 3 e 2 dessas falhas virológicas do grupo **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia e **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia, respectivamente, o desenvolvimento dessas RAMs ao ITRN foram associadas a uma diminuição na suscetibilidade ao ITRN incluído no regime de tratamento.

Na análise agrupada dos Estudos POWER e DUET, as substituições 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 (IPs) de HIV

Nas falhas virológicas do estudo clínico ARTEMIS, nenhuma resistência cruzada com outros IPs foi observada.

Dos vírus isolados de pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir 800mg uma vez ao dia apresentando falha virológica no estudo ODIN, 98% permaneceram susceptíveis ao darunavir após o tratamento. No mesmo grupo de pacientes, 96% a 100% que foram susceptíveis na linha de base ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir ou tipranavir, permaneceram susceptíveis a esses IPs após o tratamento. Nas falhas virológicas recebendo **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia, nenhuma resistência cruzada com outros IPs foi observada.

Nas falhas virológicas do Estudo TITAN, 86% dos pacientes não perderam a sensibilidade a nenhum inibidor de protease.

Dos vírus isolados de pacientes apresentando falha virológica por rebote do grupo 600/100 mg de **Prezista**[®]/ritonavir duas vezes ao 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 IPs não pode ser estudada nos estudos POWER e DUET, pois a maioria dos vírus na linha de base já era resistente a esses IPs. Os pacientes sem sensibilidade aos IPs 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.

Em pacientes previamente tratados (Estudo TITAN), três ou mais dessas mutações foram encontradas em apenas 4% dos pacientes na linha de base.

Tabela 3: Resposta (< 50 cópias de RNA HIV-1/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 utilizaram/utilizaram e não eram virgens de tratamento com enfuvirtida % n/N	Virgens de tratamento com enfuvirtida que utilizaram % n/N
Todos os intervalos	45% 455/1014	39% 290/741	60% 165/273
0-2	54% 359/660	50% 238/477	66% 121/183
3	39% 67/172	29% 35/120	62% 32/52
≥ 4	12% 20/171	7% 10/135	28% 10/36

* Número de 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 suscetibilidade pré-tratamento ao darunavir.

Tabela 4: Resposta (< 50 cópias de RNA HIV-1/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 log₁₀ em relação à linha de base. A média basal da carga viral no plasma foi de 4,64 log₁₀ cópias de RNA HIV-1/mL e a mediana basal da contagem de células CD4+ foi de 330 x 10⁶ células/L (faixa: 6 a 1505 x 10⁶ 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_{10} . A proporção de pacientes pediátricos que alcançaram carga viral indetectável (<50 cópias de RNA HIV-1/mL) foi de 50,0% e a proporção de pacientes pediátricos com <400 cópias de RNA HIV-1/mL foi de 63,8%. A alteração plasmática média de RNA de HIV-1 em relação à linha de base foi -1,98 \log_{10} cópias de RNA HIV-1/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ em relação à linha de base foi de 117×10^6 células/L.

Na Semana 48, 65,0% dos pacientes pediátricos apresentaram diminuição de RNA de HIV-1 de pelo menos 1,0 \log_{10} 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 no plasma em relação à linha de base foi de -1,81 \log_{10} cópias de RNA HIV-1/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ em relação à linha de base foi de 147×10^6 células/L.

O estudo clínico ARIEL de Fase II, aberto, avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de **Prezista**[®] suspensão oral com dose baixa de ritonavir em 21 pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1 com experiência prévia em tratamento antirretroviral na faixa etária de 3 e < 6 anos pesando ≥ 10 kg e < 20 kg. Na semana 48, a resposta virológica, definida como a porcentagem de pacientes com carga viral plasmática confirmada < 50 cópias de RNA HIV-1/mL (ITT-TLOVR) foi avaliada. A média de RNA de HIV-1 no plasma basal foi de 4,34 \log_{10} cópias/mL, a contagem mediana de células CD4+ na linha de base foi de 927×10^6 células/L (faixa: 209 - 2429×10^6 células/L), e a porcentagem mediana de CD4+ na linha de base foi de 27,7% (faixa: 15,6% - 51,1%).

Na semana 48, a proporção de pacientes que atingiram carga viral indetectável (< 50 cópias de RNA do HIV 1/mL) foi de 81,0%, e a proporção de pacientes com < 400 cópias de RNA do HIV 1/mL foi de 85,7%. Uma redução $\geq 1,0 \log_{10}$ do RNA do HIV 1 em relação à linha de base foi alcançada em 90,5% dos pacientes. A alteração média no RNA de HIV-1 no plasma desde a linha de base foi de -2,14 \log_{10} cópias/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ e a alteração média na porcentagem de CD4+ desde o início foi de 187×10^6 células/L e 4%, respectivamente.

O estudo clínico DIONE de Fase II, aberto, avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de **Prezista**[®]/ritonavir administrado uma vez ao dia, em combinação com 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) em 12 pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1 sem tratamento antirretroviral anterior, na faixa etária de 12 e < 18 anos e pesando menos de 40 kg. Na semana 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 na carga viral de RNA de HIV-1 no plasma de pelo menos 1,0 \log_{10} em relação à linha de base.

A média basal da carga viral no plasma foi de 4,72 \log_{10} cópias de RNA HIV-1/mL e a mediana basal da contagem de células CD4+ foi de 282×10^6 células/L (intervalo: 204 - 515×10^6 células/L).

Na semana 48, 100% dos pacientes pediátricos tinham pelo menos 1,0 \log_{10} de diminuição do RNA de HIV-1 em relação à linha de base. A proporção de pacientes pediátricos que atingiram carga viral indetectável (< 50 cópias de RNA do HIV-1/mL) foi de 83,3%. A proporção de pacientes pediátricos com < 400 cópias de RNA de HIV-1/mL foi de 91,7%. A alteração média no RNA de HIV-1 no plasma desde a linha de base foi de 2,98 \log_{10} cópias/mL. O aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início foi de 221×10^6 .

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.
4. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, Workman C, Van De Casteele T, De Doncker P, Lathouwers E, Tomaka F. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):929-39.
5. Flynn P, Komar S, Blanche S, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir at 48 weeks in treatment naïve, HIV-1-infected adolescents: results from a phase 2 open-label trial (DIONE). *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):940-945.
6. Violari A, et al. Safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced pediatric patients: week 48 results of the ARIEL trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):pe132-137.

3. 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 IPs.

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 > 100µM.

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 IPs ritonavir, nelfinavir ou amprenavir e atividade antiviral aditiva quando estudada em combinação com os IPs indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir ou tipranavir, os ITRNs zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir, entricitabina ou tenofovir, os ITRNNs 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 IPs 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 IP mostraram uma mediana de FC >10 para darunavir.

Resistência cruzada *in vitro*

Resistência cruzada foi observada entre os IPs 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 IPs permanecem sensíveis ao darunavir.

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

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**[®], 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 ou 3 - 4,5 horas.

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 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**[®] foi administrada oralmente em combinação com ritonavir (100 mg duas vezes ao dia).

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

Distribuição

Aproximadamente 95% do darunavir está ligado 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 ¹⁴C-darunavir em voluntários sadios mostrou que a maior parte da radioatividade no plasma após uma dose única de 400/100 mg de **Prezista**[®]/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 ¹⁴C-darunavir/ritonavir, aproximadamente 79,5% e 13,9% da dose de ¹⁴C -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 (17 anos de idade ou mais jovens):

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 duas vezes ao dia). Os valores medianos da ASC_{12h} e C_{0h} 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.

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir em 19 pacientes pediátricos previamente tratados, na faixa etária de 3 a < 6 anos e pesando pelo menos de 10 kg a < 20 kg, mostrou que a administração de doses baseadas no peso corpóreo resultou em exposição ao darunavir comparável àquela alcançada em adultos recebendo **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia). Os valores medianos de ASC_{12h} e C_{0h} de darunavir (faixa) em pacientes pediátricos com peso de 10 a < 15 kg foram 62,0 (44,8 - 131) mcg.h/mL e 4126 (2456 - 9361) ng/mL, respectivamente; e 65,8 (56,2 - 147) mcg.h/mL e 3965 (3046 - 10292) ng/mL, respectivamente, em pacientes pediátricos com peso de 15 a < 20 kg.

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir em 12 pacientes pediátricos sem experiência prévia a tratamento com antirretroviral, na faixa etária de 12 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 40 kg, juntamente com simulações farmacocinéticas de 3 a < 18 anos, mostraram que a administração de doses baseadas no peso corpóreo resultou em exposição ao darunavir comparável à àquela alcançada em adultos recebendo **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia. Os valores medianos de AUC_{12h} e C_{0h} de

darunavir (faixa) nos 12 pacientes pediátricos com peso > 40 kg foram 86,7 (35,5 - 123) mcg.h/mL e 2234 (542 - 3776) ng/mL, respectivamente.

Idosos (65 anos de idade ou mais):

A análise da farmacocinética da população em pacientes infectados pelo HIV-1 mostrou que a farmacocinética de **Prezista**[®] 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 ¹⁴C-darunavir/ritonavir mostrou que aproximadamente 7,7% da dose de darunavir administrada é excretada na urina com o fármaco inalterado.

Embora **Prezista**[®] não tenha sido estudado em pacientes com insuficiência renal, a análise da farmacocinética da população mostrou que a farmacocinética de **Prezista**[®] 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**[®] 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 (vide *Contraindicações, Posologia e Modo de Usar e Advertências e Precauções*).

Gravidez e pós-parto

A exposição ao darunavir e ritonavir totais após a ingestão de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia como parte de um regime antirretroviral foi geralmente menor durante a gravidez comparado com o pós-parto (vide tabela a seguir). Porém, para darunavir não ligado (ativo), os parâmetros farmacocinéticos foram menos reduzidos durante a gravidez quando comparado com pós-parto devido a um aumento na fração não ligada de darunavir durante a gravidez comparado com pós-parto.

Tabela 5: Resultados farmacocinéticos do total de darunavir após a administração de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia como parte de um regime antirretroviral, durante o segundo trimestre de gravidez, terceiro trimestre de gravidez e pós-parto.

Farmacocinética do total de darunavir (média ± DP)	2º trimestre de gravidez (n=12) ^a	3º trimestre de gravidez (n=12)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=12)
C _{máx} , ng/mL	4668 ± 1097	5328 ± 1613	6659 ± 2364
ASC _{12h} , ng.h/mL	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340

C_{min} , ng/mL	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216
^a n=11 para ASC _{12h}			

Em mulheres recebendo darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intra-individuais para o total de C_{max} de darunavir, ASC_{12h} e C_{min} foram 28%, 26% e 26% menor, respectivamente, quando comparado com pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, o total de C_{max} de darunavir, ASC_{12h} e C_{min} foram 18%, 16% menor e 2% maior, respectivamente, quando comparado com o pós-parto.

Dados de segurança pré-clínica

-Toxicologia

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.

- Toxicologia Reprodutiva

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 (ASC – 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.

- Toxicologia Juvenil

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.

- Carcinogenicidade e Mutagenicidade

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 ASC) ao darunavir foram entre 0,4 e 0,7 vezes (camundongos) e 0,7 e 1 vez (ratos), em relação às observadas em humanos nas doses terapêuticas recomendadas (600/100 mg duas vezes 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C).

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). Exemplos incluem alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática), dapoxetina, dronedarona, elbasvir/grazoprevir, alcaloides do ergot (por exemplo: ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina), ivabradina, lomitamida, lovastatina, lurasidona, midazolam (oral), naloxegol, pimozida, ranolazina, sildenafil (quando usado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar), sinvastatina, terfenadina e triazolam. (vide “Interações medicamentosas”).

Pacientes fazendo uso de **Prezista**[®] não devem usar medicamentos contendo indutores potentes da CYP3A, assim como 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.

5. 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.

Pacientes pediátricos

Prezista[®]/ritonavir não deve ser usado em crianças com idade inferior a 3 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 3 anos de idade.

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**[®] 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**[®]. 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**[®]/ritonavir foi de 0,5%.

Erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em pacientes previamente tratados recebendo regimes contendo **Prezista**[®]/ritonavir + raltegravir comparado a pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem **Prezista**[®]/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**[®] deve ser usado com cautela em pacientes com alergia conhecida à sulfonamida. Em estudos clínicos com **Prezista**[®]/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

Hepatotoxicidade

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.

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 coinfeção de hepatite B ou C e/ou desenvolvimento da síndrome inflamatória da reconstituição imune. Uma relação causal com a terapia de **Prezista**[®]/ritonavir não foi estabelecida.

Testes laboratoriais apropriados devem ser realizados antes de iniciar a terapia com **Prezista**[®]/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**[®].

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

Insuficiência hepática

Não existem dados sobre o uso de **Prezista**[®] em pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, **Prezista**[®] é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Com base nos dados que demonstraram que os parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário do darunavir em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada eram comparáveis aos dos pacientes saudáveis, não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide *Contraindicações, Posologia e Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas*).

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 IPs. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com IPs 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.

Distúrbios metabólicos

Hiperglicemia/Diabetes *mellitus*

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

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 podem 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 e hepatite autoimune, 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 com outros medicamentos:

O darunavir quando usado em combinação com o ritonavir são inibidores da CYP3A, CYP2D6 e da P-gp. A coadministração de **Prezista**[®] 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 (vide “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

O darunavir e o ritonavir são metabolizados pela CYP3A. É esperado que os medicamentos que induzem a atividade da CYP3A aumentem a depuração do darunavir e ritonavir, resultando em concentrações plasmáticas do darunavir e ritonavir menores. A administração concomitante com outros medicamentos que inibem a CYP3A pode diminuir a depuração do darunavir e do ritonavir, e pode resultar em concentrações plasmáticas do darunavir e ritonavir aumentadas (vide “Interações medicamentosas”). A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com medicamentos que apresentam metabólitos ativos formados pela CYP3A podem resultar em concentração plasmática reduzida destes metabólitos ativos, potencialmente levando a uma perda de suas funções terapêuticas (vide “Interações medicamentosas”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de **Prezista**[®] 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**[®], fato que deve ser considerado quando se avalia a capacidade do paciente em dirigir veículos ou utilizar máquinas.

Gravidez (Categoria B)

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre resultados de gravidez 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.

Para monitorar resultados materno-fetais de mulheres grávidas, um Registro de Antirretroviral na Gravidez foi estabelecido (<http://www.apregistry.com>). Este é um estudo observacional, prospectivo voluntário, de registro de exposição, desenhado para coletar e avaliar dados de resultados de exposição de grávidas aos produtos antirretrovirais. Para darunavir, exposições suficientes no primeiro trimestre estão disponíveis para permitir a detecção de pelo menos um aumento de duas vezes no risco de defeitos congênitos gerais. Nenhum aumento foi detectado até o momento.

Darunavir/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia ou 800/100 mg uma vez ao dia) em combinação com um regime de base foi avaliado em um estudo clínico com 36 mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestre e pós-parto. Os dados de farmacocinética demonstraram que a exposição ao darunavir e ritonavir como parte de um regime antirretroviral foi menor durante a gravidez quando comparado com pós-parto (6 a 12 semanas). Resposta virológica foi preservada durante todo o período do estudo em ambos os braços. Nenhuma transmissão de mãe para filho ocorreu nos recém-nascidos de 31 pacientes que ficaram no tratamento antirretroviral até o parto. Darunavir/ritonavir foi bem tolerado durante a gravidez e o pós-parto. Não houve novos achados clinicamente significativos de segurança comparado com o perfil de segurança conhecido de darunavir/ritonavir em adultos infectados por HIV-1.

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

Lactação

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**[®].

Fertilidade

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Prezista[®] deve ser utilizado em combinação com ritonavir em dose baixa como potencializador farmacocinético.

Prezista[®] não deve ser usado em combinação com outros antirretrovirais que também requeiram potencialização farmacocinética com ritonavir.

Darunavir quando usado em combinação com o ritonavir é um inibidor da CYP3A, CYP2D6 e P-gp. A coadministração de **Prezista**[®]/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. A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com medicamentos que apresentam metabólitos ativos formados pela CYP3A podem resultar em concentração plasmática reduzida destes metabólitos ativos, potencialmente levando a uma perda de suas funções terapêuticas.

O darunavir e o ritonavir são metabolizados pela CYP3A. Espera-se que os medicamentos que induzam a atividade da CYP3A, aumentem a depuração de darunavir e ritonavir, resultando em menores concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir.

A coadministração com outros medicamentos que inibem a CYP3A pode diminuir a depuração de darunavir e ritonavir e pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de darunavir e ritonavir.

As interações medicamentosas apresentadas por classe de medicamento é apresentada a seguir, incluindo exemplos de medicamentos. Essa lista de exemplos de interações medicamentosas não é completa e, portanto, a bula de cada medicamento que é coadministrado com **Prezista**[®] deve ser consultada para informações relacionadas à rota do metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem realizadas em relação à administração concomitante.

Medicamentos antirretrovirais

Inibidores da transferência da cadeia pela integrase

- dolutegravir

Prezista[®]/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**[®]/ritonavir pode ser usado concomitantemente com dolutegravir sem ajuste de dose.

- elvitegravir

Quando **Prezista**[®]/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.

- raltegravir

Alguns estudos clínicos sugerem que o raltegravir pode causar uma diminuição modesta 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**[®] com baixa dose de ritonavir e raltegravir pode ser usada sem ajustes de dose.

Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs):

- didanosina

Prezista[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) não afetou significativamente a exposição da didanosina. O uso combinado de **Prezista**[®] 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**[®]/ritonavir (que são administrados com alimentos).

- fumarato de tenofovir desoproxila

Os resultados de um estudo de interação com tenofovir (300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila uma vez ao dia) demonstraram que houve aumento de 22% na exposição sistêmica ao tenofovir quando este foi coadministrado com **Prezista**[®]/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**[®], ritonavir ou fumarato de tenofovir desoproxila 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**[®]/ritonavir.

Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs)

- delavirdina

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

- etravirina

Em um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia) e etravirina, houve diminuição de 37% da exposição à etravirina na presença de **Prezista**[®]/ritonavir e nenhuma alteração relevante na exposição ao darunavir. Portanto, **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir (300/100 mg duas vezes ao 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**[®]/ritonavir. Uma vez que essa diferença não é considerada clinicamente relevante, a combinação de **Prezista**[®]/ritonavir e efavirenz pode ser usada sem ajustes da dose.

- nevirapina

Os resultados de um estudo de interação com **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir. Uma vez que essa diferença não é considerada clinicamente relevante, a combinação de **Prezista**[®]/ritonavir e nevirapina pode ser usada sem ajustes da dose.

- rilpivirina

Em um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (800/100 mg uma vez ao dia) e rilpivirina (150 mg uma vez ao dia), nenhum efeito clinicamente relevante sobre a exposição à darunavir foi observado. A exposição à rilpivirina aumentou em 130% (2,3 vezes) quando administrada em combinação com **Prezista**[®]/ritonavir. Uma vez que esta diferença não é considerada clinicamente relevante, a combinação de **Prezista**[®]/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**[®] foi administrada por via oral em combinação com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Portanto, **Prezista**[®] só deve ser administrado em combinação com baixa dose de ritonavir como um potencializador farmacocinético.

- lopinavir/ritonavir

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

- saquinavir

Em um estudo de interação entre **Prezista**[®] (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**[®]/ritonavir. Não se recomenda combinar saquinavir e **Prezista**[®], com ou sem baixa dose de ritonavir.

- atazanavir

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir.

- indinavir

Em um estudo de interação entre **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir. Quando coadministrado com **Prezista**[®]/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 IPs do HIV

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir e de outros IPs 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**[®]/ritonavir, a dose de maraviroque deve ser de 150 mg duas vezes ao dia.

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e maraviroque (150 mg duas vezes ao dia) demonstrou que, na presença de **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir. **Prezista**[®]/ritonavir e antiácidos podem ser usados concomitantemente sem ajuste de dose.

Antagonistas de receptor H₂

- cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina

A coadministração de ranitidina (150 mg duas vezes ao dia) e **Prezista**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) não afetou a exposição ao darunavir. **Prezista**[®]/ritonavir podem ser coadministrados com antagonistas de receptor H₂ 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**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) não afetou a exposição ao darunavir. **Prezista**[®]/ritonavir e inibidores da bomba de próton podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

Antagonista do adrenerreceptor Alfa-1

- alfuzosina

A exposição à alfuzosina pode ser aumentada quando administrada concomitantemente ao **Prezista**[®]/ritonavir. O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com alfuzosina é contraindicado.

Antianginosos/Antiarritmicos

- ranolazina

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

- ivabradina

O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com ivabradina é contraindicado.

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

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 duas vezes ao dia) e uma dose única de digoxina (0,4 mg) mostrou um aumento da ASC_{last} 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.

Prezista[®]/ritonavir e claritromicina podem ser usados sem ajuste de dose em pacientes com a função renal normal. Para pacientes com insuficiência renal, uma redução da dose de claritromicina deve ser considerada. Consulte a bula de claritromicina sobre a dose recomendada.

Anticoagulantes

- Anticoagulantes orais diretos (DOACs): apixabana, etexilato de dabigatrana, edoxabana, rivaroxabana

Os DOACs são metabolizados principalmente pelo CYP3A4 e/ou transportados pela P-gp. A administração concomitante com **Prezista**[®]/ritonavir pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas do DOAC, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia.

A coadministração de um DOAC afetado pela P-gp e CYP3A4, incluindo apixabana e rivaroxabana, não é recomendada com **Prezista**[®]/ritonavir.

Os resultados de um estudo de interação medicamentosa entre darunavir 800 mg, ritonavir 100 mg e etexilato de dabigatrana 150 mg em indivíduos saudáveis mostrou um aumento de 1,7 vezes na AUC plasmática de dabigatrana após dose única de darunavir e ritonavir, e um aumento de 1,2 vezes na AUC plasmática após doses repetidas de darunavir e ritonavir. O estudo demonstrou um aumento de 1,6 vezes na C_{máx} plasmática de dabigatrana após dose única de darunavir e ritonavir, e um aumento de 1,2 vezes na C_{máx} plasmática de dabigatrana após doses repetidas de darunavir e ritonavir.

Devem ser considerados monitorização clínica e/ou redução de dose do DOAC quando um DOAC não afetado pelo CYP3A4 mas transportado pela P-gp, incluindo etexilato de dabigatrana e edoxabana, é coadministrado com **Prezista**[®]/ritonavir.

- 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**[®]/ritonavir não deve ser usado 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**[®].

- carbamazepina

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/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 (ASC_{12h}) diminuiu em 49%. Para a carbamazepina, a ASC_{12h} aumentou em 45%. Não se recomenda ajuste de dose para **Prezista**[®]/ritonavir. Se houver necessidade de associar **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir.

- clonazepam

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com clonazepam pode aumentar as concentrações de clonazepam. Recomenda-se monitoramento clínico ao coadministrar **Prezista**[®]/ritonavir com clonazepam.

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**[®]/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**[®]/ritonavir. Se os ISRSs forem coadministrados com **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir, devem ser monitorados quanto à resposta antidepressiva.

- amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina e trazodona

O uso concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir com esses antidepressivos e um ajuste de dose do antidepressivo pode ser necessário.

Antieméticos

- domperidona

Use com cautela: monitore as reações adversas da domperidona.

Antifúngicos

-cetoconazol, itraconazol, isavuconazol, posaconazol e voriconazol

O cetoconazol, o itraconazol, o isavuconazol, o posaconazol e o voriconazol são inibidores moderados à potentes da CYP3A e/ou 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.

As concentrações plasmáticas de voriconazol podem ser diminuídas na presença de **Prezista**[®]/ritonavir. O voriconazol não deve ser administrado a pacientes que recebem **Prezista**[®]/ritonavir, a menos que uma avaliação da relação benefício/risco justifique o uso de voriconazol.

A monitoração clínica é recomendada quando se administra concomitantemente **Prezista**[®]/ritonavir com posaconazol ou izavuconazol.

Quando a coadministração for necessária, a dose diária de cetoconazol ou itraconazol não deve exceder 200 mg.

- clotrimazol e fluconazol

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com esses antifúngicos pode aumentar as concentrações de darunavir, ritonavir e/ou dos antifúngicos. Recomenda-se monitoramento clínico ao coadministrar **Prezista**[®]/ritonavir com esses antifúngicos.

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

- arteméter/lumefantrina

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**[®]/ritonavir 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.

Antimicrobianos

- 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-desacetilrifabutina. 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 são justificados em pacientes que recebem a associação.

Antineoplásicos

- dasatinibe, everolimo, irinotecano, 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 ou irinotecano não é recomendado.

Antiplaquetários

Clopidrogel

É esperado uma diminuição da concentração plasmática do metabólito ativo do clopidrogel quando administrado concomitante com **Prezista**[®]/ritonavir, o qual pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidrogel. O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com clopidrogel não é recomendado.

Prasugrel

Não é esperado que a associação **Prezista**[®]/ritonavir tenha um efeito clinicamente relevante sobre as concentrações plasmáticas do metabólito ativo de prasugrel.

Antipsicóticos/Neurolépticos

- lurasidona

O uso concomitante de lurasidona e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar a exposição à lurasidona (inibição da CYP3A4). O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com lurasidona é contraindicado.

- 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.

- perfenazina

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir e perfenazina pode aumentar as concentrações do neuroléptico (inibição de CYP3A ou CYP2D6). Recomenda-se monitoramento clínico ao coadministrar **Prezista**[®]/ritonavir com perfenazina além de considerar uma dose menor do neuroléptico.

- risperidona, tioridazina

O uso concomitante de risperidona ou tioridazina com **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir.

- quetiapina

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

Betabloqueadores

- carvedilol, metoprolol, timolol

A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com betabloqueadores pode aumentar as concentrações do betabloqueador (inibição da CYP2D6). Monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com betabloqueadores e uma dose menor dos betabloqueadores 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**[®]/ritonavir são usados concomitantemente (inibição da CYP2D6 e/ou da CYP3A). Cautela é justificada e recomenda-se um monitoramento clínico cuidadoso.

Contraceptivos

- etinilestradiol e noretisterona

Os resultados de um estudo de interação entre **Prezista**[®]/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.

- etinilestradiol e drospirenona

Não se conhece o efeito de **Prezista**[®]/ritonavir na exposição à drospirenona.

Quando **Prezista**[®]/ritonavir é coadministrado com um produto contendo drospirenona, recomenda-se monitoramento clínico devido ao potencial da hipercalemia.

Não há dados disponíveis para fazer recomendações sobre o uso de **Prezista**[®]/ritonavir com outros anticoncepcionais hormonais. Portanto, são recomendados métodos de contracepção adicionais ou alternativos (não hormonais).

Corticosteroides:

- corticosteroides metabolizados principalmente pela CYP3A (betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triancinolona).

O uso concomitante de corticosteroides e **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir com corticosteroides. Devem ser consideradas alternativas, particularmente para uso em longo prazo.

Para a coadministração de corticosteroides por via tópica sensíveis à inibição da CYP3A, consulte a bula do corticosteroide para condições ou usos que aumentam sua absorção sistêmica.

- 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 do início 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 à 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)

- elbasvir / grazoprevir

O uso concomitante de elbasvir/grazoprevir e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar a exposição ao grazoprevir (inibição de OATP1B e CYP3A).

O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com elbasvir/grazoprevir é contraindicado.

- 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.

- glecaprevir/pibrentasvir

A utilização concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar a exposição à glecaprevir e pibrentasvir (inibição da glicoproteína-P, BCRP e/ou OATP1B1/3).

A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com glecaprevir/pibrentasvir não é recomendada.

Fitoterápicos

- Erva de São João

A administração concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]. A administração concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir. As concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise. O uso concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]/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**[®]/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[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) aumentou 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**[®]/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**[®]/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. Quando a administração de rosuvastatina e **Prezista**[®]/ritonavir é necessária, 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**[®]/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**[®]/ritonavir e pitavastatina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

Outros agentes modificadores de lipídios

- lomitapida

Espera-se que **Prezista**[®]/ritonavir aumente a exposição da lomitapida quando coadministrado. A coadministração é contraindicada.

Imunossupressores

- ciclosporina, everolimo, sirolimo, tacrolimo

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

Beta-agonistas inalatórios

- salmeterol

O uso concomitante de salmeterol e **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir e buprenorfina/naloxona demonstraram que a exposição à buprenorfina não foi afetada quando administrada com **Prezista**[®]/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**[®]/ritonavir e buprenorfina sejam coadministrados.

- fentanila, oxicodona, tramadol

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com fentanila, oxicodona ou tramadol pode aumentar as concentrações do analgésico. Recomenda-se monitoramento clínico ao coadministrar **Prezista**[®]/ritonavir com esses analgésicos.

- metadona

Um estudo de interação investigando o efeito de **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) sobre a terapia de manutenção de metadona estável demonstrou uma diminuição da ASC 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**[®]/ritonavir. Entretanto, recomenda-se um monitoramento clínico quando a terapia de manutenção precisar ser ajustada em alguns pacientes.

Antagonista opioide

- naloxegol

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com naloxegol é contraindicada.

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**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia). O uso concomitante de inibidores de PDE-5 para o tratamento de disfunção erétil com **Prezista**[®]/ritonavir deve ser realizado com cautela. Se o uso concomitante de **Prezista**[®]/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**[®]/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**[®]/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**[®]/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**[®]/ritonavir, um ajuste de dose de tadalafila se faz necessário. Em pacientes que estiverem recebendo **Prezista**[®]/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 uma vez ao dia baseando-se na tolerabilidade individual. Para pacientes em tratamento com tadalafila e iniciando **Prezista**[®]/ritonavir, descontinue o uso de tadalafila por pelo menos 24 horas antes do início do tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir e evite o uso de tadalafila durante o início do tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir. Após ao menos 1 semana seguida ao início do tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir, retome tadalafila em doses de 20 mg uma vez ao dia e aumente para 40 mg ao dia, baseando-se na tolerabilidade individual.

Inibidores da agregação plaquetária

- ticagrelor

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor. A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com ticagrelor não é recomendada.

Sedativos/Hipnóticos

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

A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com esses sedativos/hipnóticos pode aumentar as concentrações destes (inibição da CYP3A). A administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com midazolam ou triazolam oral é contraindicada. 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 monitoração clínica é recomendada na administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com outros sedativos/hipnóticos, e uma dose mais baixa dos sedativos/hipnóticos deve ser considerada.

Tratamento da ejaculação precoce

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir com dapoxetina é contraindicada.

Antiespasmódicos urinários

- fesoterodina, solifenacina

Use com cautela: monitore as reações adversas de fesoterodina ou solifenacina, pode ser necessário reduzir a dose de fesoterodina ou solifenacina.

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 de darunavir.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prezista[®] 75 mg, 150 mg e 600 mg: este medicamento tem validade de 24 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® 600 mg** são ovais, na cor laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de **Prezista®** devem ser tomados por via oral 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 o início do tratamento com **Prezista®**, os pacientes devem ser aconselhados a não alterar a dose, a forma farmacêutica ou interromper a terapia sem instruções do médico.

Adultos

A dose recomendada de **Prezista®** 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.

Para pacientes com experiência prévia de tratamento com antirretrovirais, o teste de genótipo de HIV é recomendado. Mas quando o teste não for possível, o regime de dose com **Prezista®** 600 mg duas vezes ao dia tomado com 100 mg de ritonavir é o recomendado.

Pacientes Pediátricos (3 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 15 kg)

A dose recomendada de **Prezista®/ritonavir** para pacientes pediátricos (3 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 15 kg) está embasada no peso corpóreo (vide as tabelas a seguir) e não pode exceder a dose recomendada para adultos (600/100 mg duas vezes ao dia). O tipo de alimento não interfere na exposição ao darunavir.

Tabela 6: Dose recomendada de Prezista® comprimidos e ritonavir para pacientes pediátricos previamente expostos a tratamento antirretroviral com pelo menos uma mutação associada à resistência a darunavir* e pesando pelo menos 15 kg (3 a < 18 anos de idade)	
Peso Corpóreo (kg)	Dosagem
≥ 15 kg a < 30 kg	375 mg de Prezista® com 50 mg de ritonavir duas vezes ao dia com alimentos
≥ 30 kg a < 40 kg	450 mg de Prezista® com 60 mg de ritonavir duas vezes ao dia com alimentos
≥ 40 kg	600 mg de Prezista® com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia com alimentos

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V

Tabela 7: Dose recomendada de Prezista [®] comprimidos e ritonavir para pacientes pediátricos sem tratamento antirretroviral anterior ou previamente expostos a tratamento antirretroviral sem mutações associadas à resistência a darunavir* e pesando pelo menos 15 kg (3 a < 18 anos de idade)	
Peso Corpóreo (kg)	Dosagem
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg de Prezista [®] com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia com alimentos
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg de Prezista [®] com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia com alimentos

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V

O ritonavir é utilizado como um potencializador da farmacocinética do darunavir.

Não foram realizados estudos em crianças com menos de 3 anos de idade.

Para pacientes pediátricos com experiência prévia de tratamento com antirretrovirais, o teste de genótipo de HIV é recomendado. Mas quando o teste de genótipo de HIV não for possível, o regime de dose uma vez ao dia é recomendado em pacientes pediátricos sem experiência prévia a inibidores de protease do HIV e o regime de dose duas vezes ao dia é recomendado em pacientes com experiência prévia a inibidores de protease do HIV.

Prezista[®]/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos.

Antes de prescrever **Prezista**[®], os pacientes pediátricos com peso igual a 15 kg devem ser avaliados quanto à capacidade de engolir comprimidos.

Gravidez e Pós-Parto

Nenhum ajuste de dose é requerido para darunavir/ritonavir durante a gravidez e no pós-parto. É necessária cautela em pacientes com medicação concomitante que pode diminuir ainda mais a exposição ao darunavir. (vide “Características Farmacológicas – Gravidez e pós-parto”)

Conduta em caso de esquecimento de dose

Se usando o regime de dose de uma vez ao dia: no caso de esquecimento de uma dose de **Prezista**[®] e/ou ritonavir em até 12 horas do horário de administração usual, os pacientes devem ser orientados a tomarem a dose prescrita de **Prezista**[®] e ritonavir com alimentos o mais rápido possível. Se o esquecimento for percebido após 12 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.

Se usando o regime de dose de duas vezes ao dia: No caso de esquecimento de uma dose de **Prezista**[®] e/ou ritonavir em até 6 horas do horário de administração usual, os pacientes devem ser orientados a tomarem a dose prescrita de **Prezista**[®] 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

Idosos (65 anos de idade ou mais):

A informação sobre o uso de **Prezista**[®] em pacientes com idade acima de 65 anos é limitada. Portanto, **Prezista**[®] deve ser usado com cautela nesta faixa etária.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados relacionados ao uso de **Prezista**[®] quando coadministrado a pacientes com insuficiência hepática grave. **Prezista**[®] não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C) (vide Contraindicações, Advertências e Precauções e Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose de **Prezista**[®]/ritonavir em pacientes com insuficiência renal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil geral de segurança do **Prezista**[®] é baseado em todos os dados de ensaios clínicos e pós-comercialização disponíveis e é consistente com os dados apresentados abaixo.

Reações Adversas a **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia identificadas em pacientes adultos sem tratamento anterior com antirretroviral

A avaliação de segurança é baseada em todos os dados de segurança até a semana de tratamento 192 do estudo de Fase III ARTEMIS comparativo de **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia *versus* lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia nos pacientes adultos infectados pelo HIV sem tratamento anti-retroviral anterior. A exposição total em pacientes-anos no grupo **Prezista**[®]/ritonavir e no grupo lopinavir/ritonavir foi de 1072,0 e 1021,4, respectivamente.

A maioria das reações adversas relatadas durante o tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir foi de gravidade leve. As reações adversas de intensidade moderada a grave (Grau 2-4) mais frequentes ($\geq 5\%$) foram diarreia, cefaleia e dor abdominal.

As reações adversas de intensidade grave (grau 3 ou 4) mais frequentes ($\geq 1\%$) foram relacionadas com anormalidades laboratoriais. Todas as outras reações adversas de Grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes. 2,3% dos pacientes do grupo **Prezista**[®]/ritonavir descontinuaram o tratamento devido a reações adversas.

As reações adversas a **Prezista**[®]/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia de intensidade no mínimo moderada (grau 2-4) em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 sem tratamento antiretroviral anterior são apresentadas na tabela a seguir:

As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raro ($< 1/10000$). Dentro de cada grupo de frequência, quando relevante, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de intensidade.

Tabela 8: Reações adversas de intensidade no mínimo Grau 2 reportadas em ARTEMIS (192 Semanas)			
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Frequência	Prezista [®] /ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia + TDF/FTC [#] N=343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia + TDF/FTC [#] N=346
Transtornos do sistema nervoso			
Cefaleia	Comum	6,7%	5,5%

Transtornos gastrintestinais			
Dor abdominal	Comum	5,8%	6,1%
Pancreatite aguda	Incomum	0,6%	0,6%
Diarréia	Comum	8,7%	15,9%
Dispepsia	Incomum	0,3%	0,3%
Flatulência	Incomum	0,9%	0,9%
Náusea	Comum	4,1%	3,8%
Vômitos	Comum	2,0%	3,5%
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo			
Angioedema*	Incomum	0,6%	0%
Prurido	Comum	1,2%	0,9%
Erupção cutânea	Comum	2,9%	4,6%
Síndrome de Stevens-Johnson	Incomum	0,3%	0%
Urticária ⁺	Comum	1,2%	0,6%
Transtornos músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo			
Mialgia	Incomum	0,6%	1,4%
Osteonecrose ⁺	Incomum	0,3%	0%
Transtornos metabólicos e nutricionais			
Anorexia	Comum	1,5%	0,9%
Diabetes <i>mellitus</i>	Incomum	0,6%	0,9%
Condições gerais e do local da administração			
Astenia	Incomum	0,9%	0%
Fadiga	Incomum	0,9%	2,9%
Transtornos do sistema imunológico			
Hipersensibilidade (medicamento) ⁺	Incomum	0,6%	1,4%
Síndrome de reconstituição imunológica	Incomum	0,3%	0,3%
Transtornos hepatobiliares			
Hepatite aguda	Incomum	0,3%	0,9%
Transtornos psiquiátricos			
Sonhos anormais	Incomum	0,3%	0,3%

* Excluindo anormalidades laboratoriais relatadas como reações adversas

fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina

+ Reações adversas a medicamento identificadas na experiência pós comercialização

As anormalidades laboratoriais, grau 2-4, consideradas reações adversas, em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 sem tratamento anti-retroviral anterior são apresentadas na tabela a seguir:

Parâmetro laboratorial*	Limite	Frequência	Prezista [®] /ritonavir 800/100 mg ma vez ao dia + TDF/FTC [#] N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg por dia + TDF/FTC [#] N=346
ALT				
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	8,8%	9,4%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Comum	2,9%	3,5%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0,9%	2,9%

AST				
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	7,3%	9,9%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Comum	4,4%	2,3%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Comum	1,2%	2,6%
Fosfatase Alcalina				
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	1,5%	1,5%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Incomum	0%	0,6%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0%	0%
Triglicérides				
Grau 2	500-750 mg/dL	Comum	2,6%	9,9%
Grau 3	751-1200 mg/dL	Comum	1,8%	5,0%
Grau 4	> 1.200 mg/dL	Comum	1,5%	1,2%
Colesterol total*				
Grau 2	240-300 mg/dL	Muito comum	22,9%	27,1%
Grau 3	> 300 mg/dL	Comum	1,5%	5,5%
LDL-colesterol*				
Grau 2	160-190 mg/dL	Muito comum	14,1%	12,3%
Grau 3	≥ 191 mg/dL	Comum	8,8%	6,1%
Níveis de glicose elevados				
Grau 2	126-250 mg/dL	Muito comum	10,8%	9,6%
Grau 3	251-500 mg/dL	Comum	1,2%	0,3%
Grau 4	> 500 mg/dL	Incomum	0%	0%
Lipase pancreática				
Grau 2	> 1,5 a ≤ 3,0 x LSN	Comum	2,6%	1,7%
Grau 3	> 3,0 a ≤ 5,0 x LSN	Incomum	0,6%	1,2%
Grau 4	> 5,0 x LSN	Incomum	0%	0,9%
Amilase pancreática				
Grau 2	> 1,5 a ≤ 2,0 x LSN	Comum	4,7%	2,3%
Grau 3	> 2,0 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	4,7%	4,1%
Grau 4	> 5,0 x LSN	Incomum	0%	0,9%

* Dados de grau 4 não se aplicam na Divisão da escala de classificação de AIDS

fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina

Reações Adversas a Prezista®/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®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia.

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

As reações adversas moderadas a graves (grau 2–4) mais frequentes (≥ 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®/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*:

Tabela 10: Análise agrupada POWER 1, 2 e 3		
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR [#] n=467
Distúrbios do Sistema Nervoso Cefaleia	Comum	8,8%
Distúrbios gastrintestinais Distensão abdominal	Comum	1,9%
Dor abdominal	Comum	6,4%
Pancreatite aguda	Incomum	0,4%
Diarreia	Muito comum	13,7%

Tabela 10: Análise agrupada POWER 1, 2 e 3

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR [#] n=467
Dispepsia	Comum	1,5%
Flatulência	Comum	1,5%
Náusea	Comum	6,2%
Vômitos	Comum	5,6%
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Prurido	Comum	2,6%
Erupção cutânea	Comum	3,4%
Urticária [†]	Incomum	0,6%
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Mialgia	Comum	3,2%
Osteonecrose	Incomum	0,6%
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Anorexia	Comum	2,4%
Diabetes <i>mellitus</i>	Comum	1,3%
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Astenia	Comum	3,6%
Fadiga	Comum	3,9%
Distúrbios do sistema imunológico (medicamento) hipersensibilidade⁺		
Síndrome inflamatória da reconstituição imune	Incomum	0,6%
	Incomum	0,2%
Distúrbios hepatobiliares		
Hepatite aguda	Incomum	0,4%
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas		
Ginecomastia	Incomum	0,9%
Distúrbios psiquiátricos		
Sonhos anormais	Incomum	0,4%

* Excluindo anormalidades laboratoriais relatadas como reações adversas

[#] Esquema de base 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:

Tabela 11: Análise agrupada POWER 1, 2 e 3

Parâmetro laboratorial Termo Preferencial	Limite	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR [#] N = 467
ALT			
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	6,1%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Comum	2,4%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0,9%
AST			
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	6,9%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Comum	3,0%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0,6%
Fosfatase alcalina			
Grau 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	Comum	3,9%
Grau 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	Incomum	0,9%
Grau 4	> 10,0 x LSN	Incomum	0%
Triglicerídeos			
Grau 2	500 – 750 mg/dL	Comum	9,3%
Grau 3	751 – 1200 mg/dL	Comum	8,2%
Grau 4	> 1.200 mg/dL	Comum	3,9%
Colesterol total*			
Grau 2	240 – 300 mg/dL	Muito comum	17,7%
Grau 3	> 300 mg/dL	Comum	7,1%
LDL-colesterol*			

Tabela 11: Análise agrupada POWER 1, 2 e 3			
Parâmetro laboratorial Termo Preferencial	Limite	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR# N = 467
Grau 2 Grau 3	160 – 190 mg/dL ≥ 191 mg/dL	Muito comum Comum	13,2% 9,1%
Níveis de glicose elevados Grau 2 Grau 3 Grau 4	126 – 250 mg/dL 251 – 500 mg/dL > 500 mg/dL	Muito comum Comum Incomum	15,4% 1,7% 0,2%
Lipase pancreática Grau 2 Grau 3 Grau 4	> 1,5 a ≤ 3,0 x LSN > 3,0 a ≤ 5,0 x LSN > 5,0 x LSN	Comum Comum Incomum	5,2% 2,6% 0,9%
Amilase pancreática Grau 2 Grau 3 Grau 4	> 1,5 a ≤ 2,0 x LSN > 2,0 a ≤ 5,0 x LSN > 5,0 x LSN	Comum Comum Comum	7,4% 7,8% 1,1%

*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 600/100 mg duas vezes ao dia identificados em pacientes adultos com experiência anterior de tratamento

Foi realizado outro estudo de fase III (TITAN) comparando Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia com lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia em pacientes adultos infectados HIV 1 que já receberam tratamento com antirretroviral. O total de anos de exposição dos pacientes no braço Prezista®/ritonavir e no braço lopinavir/ritonavir foi de 462,5 e 436,1, respectivamente.

A maioria das reações adversas relatadas durante o tratamento com Prezista®/ritonavir foram leves em gravidade.

As reações adversas de intensidade moderada a grave (grau 2-4) mais frequentes (≥ 5%) foram diarreia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, náuseas, dor abdominal, vômitos, aumento das enzimas hepáticas e erupção cutânea.

As reações adversas graves (grau 3 ou 4) mais frequentes (≥ 1%) foram relacionadas a anomalias laboratoriais. Todas as outras reações adversas de grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes. Descontinuaram o tratamento devido às reações adversas 4,7% dos pacientes.

As reações adversas a Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia de intensidade no mínimo moderada (grau 2-4) em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 com experiência anterior de tratamento com antirretroviral no estudo TITAN estão mencionadas na tabela seguir:

Tabela 12: Reações adversas de intensidade no mínimo Grau 2 reportadas em TITAN (96 Semanas)			
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa*	Frequência	Prezista®/ritonavir 600/100 mg uma vez ao dia + OBR# N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg por dia + OBR## N=297
Transtornos do sistema nervoso Cefaleia	Comum	2,7%	3,0%

Transtornos gastrintestinais			
Distensão abdominal	Comum	2,0%	0,3%
Dor abdominal	Comum	5,7%	2,7%
Pancreatite aguda	Incomum	0,3%	0,3%
Diarreia	Muito comum	14,4%	19,9%
Dispepsia	Comum	2,0%	1,0%
Flatulência	Incomum	0,3%	1,0%
Náusea	Comum	7,0%	6,4%
Vômitos	Comum	5,4%	2,7%
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	Comum	1,0%	1,0%
Erupção cutânea	Comum	5,0%	2,0%
Urticária ⁺	Incomum	0,3%	0%
Transtornos músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo			
Mialgia	Comum	1,0%	0,7%
Transtornos metabólicos e nutricionais			
Anorexia	Comum	1,7%	2,0%
Diabetes <i>mellitus</i>	Comum	1,7%	0,3%
Condições gerais e do local da administração			
Astenia	Comum	3,4%	1,0%
Fadiga	Comum	2,0%	1,3%
Transtornos do sistema imunológico			
Síndrome de reconstituição imunológica	Incomum	0,3%	0%
Transtornos do sistema reprodutivo e das mamas			
Hepatite aguda	Incomum	0,3%	0,9%
Transtornos psiquiátricos			
Sonhos anormais	Incomum	0,7%	0%

* Excluindo anormalidades laboratoriais relatadas como reações adversas

Esquema de base otimizado

+ Reações adversas a medicamento identificadas na experiência pós comercialização

No estudo também foram relatadas as seguintes anormalidades laboratoriais de grau 2-4: ALT, AST, ALP, triglicerídeos, colesterol total, LDL-colesterol, níveis de glicose elevados, lipase pancreática, amilase pancreática.

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[®] em combinação com baixa dose de

ritonavir e outros agentes antirretrovirais, ARIEL no qual 21 pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1 com experiência prévia em tratamento antirretroviral na faixa etária de 3 e < 6 anos e peso ≤ 10 kg e < 20 kg receberam suspensão oral de **Prezista**[®] em combinação com ritonavir em dose baixa e outros agentes antirretrovirais e e DIONE, no qual 12 pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1 não tratados com antirretroviral anteriormente na faixa etária de 12 e < 18 anos e pesando pelo menos 40 kg receberam **Prezista**[®] comprimidos em combinação com ritonavir em dose baixa e outros agentes antirretrovirais (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

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, 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 e hepatite autoimune, também foram relatados no contexto da síndrome inflamatória da reconstituição imune (vide “Advertências e precauções”).

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

Aumento da creatinofosfoquinase, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise tem sido relatado com o uso de IPs, 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, incluindo casos isolados):

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

Distúrbios renais e urinários: nefropatia cristalina

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**[®]/ritonavir não apresentaram maior incidência de eventos adversos e alterações laboratoriais em relação aos pacientes recebendo **Prezista**[®]/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 que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

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

Tratamento

Não há antídoto específico para a superdose de **Prezista**[®]. O tratamento consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. 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

MS-1.1236.3387

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Prezista[®] 75 mg e 150 mg:

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC - Gurabo, Porto Rico – EUA.

Embalado (emb. primária) por:

Janssen Cilag Spa. - Latina – Itália.

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

Importador por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

Prezista® 600 mg:

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC - Gurabo, Porto Rico – EUA.

Embalado (emb. primária) por:

Janssen Cilag Spa. - Latina – Itália.

OU

Johnson & Johnson Industrial Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 59.748.988/0001-14

Embalado (emb. secundária) por:

Johnson & Johnson Industrial Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 59.748.988/0001-14

Importado por:

Johnson & Johnson Industrial Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 59.748.988/0001-14

Indústria Brasileira



®Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/07/2023.



CCDS 2207

VPS TV 12.0