

PREZCOBIX®

(darunavir y cobicistat) tabletas, para uso oral

INFORMACIÓN DESTACADA DE PRESCRIPCIÓN

En estos puntos destacados no se incluye toda la información necesaria para administrar PREZCOBIX® de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de PREZCOBIX.

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas, para uso oral

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2015

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

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

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

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

-----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

Dosis recomendada: una tableta una vez al día con la comida. (2)

-----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES-----

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

-----CONTRAINDICACIONES-----

La administración conjunta con determinados medicamentos para los cuales las concentraciones plasmáticas alteradas se asocian con eventos graves o potencialmente mortales o con pérdida del efecto terapéutico. (4)

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

- Puede producirse hepatitis inducida por el medicamento (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica), lesión hepática, incluso casos fatales, con PREZCOBIX. Monitoree la función hepática antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes con hepatitis crónica subyacente o cirrosis, o en pacientes que tienen elevaciones de las transaminasas antes del tratamiento. (5.1, 6)
- Con PREZCOBIX, pueden ocurrir reacciones cutáneas que van desde leves hasta graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, sarpullido por el medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda. Suspenda el tratamiento si se presentan reacciones graves. (5.2, 6)
- Evalúe la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento. (5.3)

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

- Cuando el PREZCOBIX se utiliza en combinación con un régimen que contiene fumarato de disoproxilo de tenofovir (FD de tenofovir), se han informado casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi. (5.4)
- Cuando se utiliza con FD de tenofovir: evalúe la glucosa en orina y la proteína de la orina en los valores iniciales y controle la depuración de creatinina, la glucosa en orina y la proteína de la orina. Controle el fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal o que corren riesgo de sufrirla. (5.4)
- El PREZCOBIX no se recomienda en combinación con otros medicamentos antirretrovirales que requieren un potenciador farmacocinético. (5.6)
- Controle a los pacientes que tienen una alergia conocida a la sulfonamida. (5.7)
- Los pacientes que reciben PREZCOBIX pueden desarrollar una nueva aparición o exacerbaciones de diabetes mellitus/hiperglucemia (5.8), redistribución/acumulación de grasa corporal (5.7) y síndrome de reconstitución del sistema inmune. (5.9)
- Los pacientes con hemofilia pueden desarrollar mayores eventos de hemorragia. (5.11)

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

- Las reacciones adversas más comunes al darunavir, un componente de PREZCOBIX (incidencia superior o igual al 5 %) de, al menos, gravedad moderada (superior o igual a Grado 2) fueron diarrea, náuseas, erupción, dolor de cabeza, dolor abdominal y vómitos. (6)

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

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

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

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

- *Embarazo*: utilícelo durante el embarazo solamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo. (8.1)
- *Madres en período de lactancia*: se debería aconsejar a las mujeres infectadas con VIH-1 que no amamenten debido a la posibilidad de transmisión del VIH y a la posibilidad de que haya reacciones adversas graves en los bebés lactantes. (8.3)

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

Revisado: 09/2016

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Análisis antes del comienzo de PREZCOBIX
- 2.3 Pacientes con insuficiencia renal
- 2.4 Pacientes con insuficiencia hepática

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hepatotoxicidad
- 5.2 Reacciones cutáneas graves
- 5.3 Efectos sobre la creatinina sérica
- 5.4 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal cuando se usa con fumarato de disoproxilo de tenofovir
- 5.5 Riesgo de reacciones adversas graves o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas
- 5.6 Antirretrovirales no recomendados
- 5.7 Alergia a las sulfonamidas
- 5.8 Diabetes Mellitus/Hiperglucemia
- 5.9 Redistribución de la grasa
- 5.10 Síndrome de reconstitución inmunológica
- 5.11 Hemofilia

6 REACCIONES ADVERSAS

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Posible interacción de PREZCOBIX con otros medicamentos
- 7.2 Posible interacción de otros medicamentos con PREZCOBIX
- 7.3 Interacciones farmacológicas posiblemente importantes

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres en período de lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

El PREZCOBIX® se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos sin tratamiento o que están recibiendo tratamiento sin sustituciones asociadas a la resistencia al darunavir (V111, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V).

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

El PREZCOBIX es un producto de combinación de dosis fija que contiene 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. En los adultos sin tratamiento y que actualmente están recibiendo tratamiento sin sustituciones asociadas a la resistencia al darunavir, la dosis recomendada de PREZCOBIX es una tableta una vez al día por vía oral con la comida. Administre PREZCOBIX junto con otros agentes antirretrovirales.

2.2 Análisis antes del comienzo de PREZCOBIX

Análisis genotípico del VIH

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

Depuración de creatinina

Antes de comenzar con PREZCOBIX, evalúe la depuración de creatinina estimada porque el cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal real [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. Cuando administre conjuntamente PREZCOBIX con fumarato de disoproxilo de tenofovir (FD de tenofovir) evalúe la depuración de creatinina estimada, la glucosa en orina y la proteína de la orina en el nivel inicial [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

2.3 Pacientes con insuficiencia renal

El PREZCOBIX administrado conjuntamente con FD de tenofovir no se recomienda en pacientes que tienen una depuración de creatinina estimada inferior a 70 ml por minuto [consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Reacciones adversas (6.1)].

2.4 Pacientes con insuficiencia hepática

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

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

El PREZCOBIX se suministra como tabletas recubiertas ovaladas de color rosa que contienen etanolato de darunavir equivalente a 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. Cada tableta tiene la inscripción "800" de un lado y "TG" del otro.

4 CONTRAINDICACIONES

El PREZCOBIX está contraindicado con los siguientes medicamentos (consulte la Tabla 1) debido a la posibilidad de eventos graves o potencialmente mortales o pérdida del efecto terapéutico [consulte Interacciones farmacológicas (7.3), Tabla 2].

Tabla 1: Medicamentos que están contraindicados con PREZCOBIX

Clase de medicamento	Medicamentos dentro de la clase que están contraindicados con PREZCOBIX	Comentario clínico
Antagonista del adrenoceptor alfa 1	Alfuzosina	Posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como hipotensión.
Agente antianginas	Ranolazina	Posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales.
Agente antiarrítmico	Dronedarona	Posibles reacciones graves y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Anticonvulsivos	carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Posibilidad de causar concentraciones plasmáticas reducidas de darunavir, lo que puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Agente de prevención de la gota	Colchicina	Contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debido a la posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales.
Antimicobacteriano	Rifampina	Posibilidad de causar concentraciones plasmáticas reducidas de darunavir, lo que puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Antipsicótico	Lurasidona	Posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales.
	Pimozida	Posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.

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

Clase de medicamento	Medicamentos dentro de la clase que están contraindicados con PREZCOBIX	Comentario clínico
Derivados de cornezuelo	dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	Posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales, tales como toxicidad de cornezuelo aguda caracterizada por vasoespasmio periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agente de motilidad GI	Cisaprida	Posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Posibilidad de causar concentraciones plasmáticas reducidas de darunavir, lo que puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Antivirales de acción directa para hepatitis C	elbasvir/grazoprevir	Posible aumento en el riesgo de elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT).
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA	lovastatina, simvastatina	Posibilidad de reacciones graves, tales como miopatía con rabdomiolisis (consulte la Tabla 2 para ver las recomendaciones de la dosis de otros determinados inhibidores de la reductasa de HMG-CoA).
Inhibidor de PDE-5	sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	Posibilidad de causar reacciones adversas relacionadas con el sildenafil (entre ellas, trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope).
Sedantes/hipnóticos	midazolam, triazolam administrados por vía oral	Posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria. El triazolam y el midazolam administrados por vía oral son ampliamente metabolizados por CYP3A. La administración conjunta de triazolam o el midazolam por vía oral con PREZCOBIX puede causar aumentos grandes en las concentraciones de estas benzodiazepinas.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hepatotoxicidad

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (N = 3063), donde el darunavir se administró conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día o dos veces al día, se informó hepatitis inducida por el medicamento (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) en el 0,5 % de los sujetos. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis B o C activa crónica, tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías en la función hepática, incluidas reacciones adversas hepáticas graves.

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

Se debería realizar un análisis de laboratorio apropiado antes de iniciar el tratamiento con PREZCOBIX y los pacientes deben estar controlados durante el tratamiento. Se debe considerar un monitoreo del apartado transaminasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) aumentado en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que tienen elevaciones de transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con PREZCOBIX.

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

5.2 Reacciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (n = 3063), en los casos en que el darunavir se administró conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día o dos veces al día, se informaron reacciones cutáneas graves acompañadas en algunos casos por fiebre o elevaciones de las transaminasas en el 0.4 % de los sujetos. Rara vez se informó síndrome de Stevens-Johnson (menos del 0.1 %) durante el programa de desarrollo clínico. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de necrólisis epidérmica tóxica, erupción por el medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada. Suspenda el tratamiento con PREZCOBIX inmediatamente en caso de signos o síntomas de reacciones cutáneas graves. Estos pueden incluir, entre otros, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares y de las articulaciones, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis o eosinofilia.

También se informó erupción leve a moderada, la que frecuentemente ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de las dosis.

5.3 Efectos sobre la creatinina sérica

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

Antes de comenzar el tratamiento con PREZCOBIX, evalúe la depuración de creatinina estimada [consulte *Posología y forma de administración (2.4)*]. Las recomendaciones de la dosis no están disponibles para los medicamentos que requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal tratados con PREZCOBIX [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3)* y *Farmacología clínica (12.2)*]. Considere medicamentos alternativos que no requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

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

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

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

- Documente la glucosa y la proteína en la orina en el inicio [consulte *Posología y forma de administración (2.2)*] y realice monitoreos de rutina de la depuración de creatinina estimada, glucosa en orina y proteína de la orina durante el tratamiento cuando el PREZCOBIX se utiliza con FD de tenofovir. Mida el fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal o que corren riesgo de sufrirla cuando se utiliza con FD de tenofovir.
- No se recomienda la administración conjunta de PREZCOBIX y FD de tenofovir en combinación con uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico.

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

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

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

Las concentraciones más altas pueden causar:

- reacciones importantes, que potencialmente pueden conducir a eventos graves, potencialmente mortales o fatales provenientes de exposiciones más altas a medicamentos concomitantes.
- reacciones adversas de importancia clínica provenientes de exposiciones más altas a PREZCOBIX.

Las concentraciones más bajas de antirretrovirales pueden causar:

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

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

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

5.6 Antirretrovirales no recomendados

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

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

5.7 Alergia a las sulfonamidas

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

5.8 Diabetes Mellitus/Hiperglucemia

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

5.9 Redistribución de la grasa

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

5.10 Síndrome de reconstitución inmunológica

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

También se han informado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el marco de la reconstitución inmunológica; sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento antirretroviral.

5.11 Hemofilia

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

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en otras secciones de la etiqueta:

- Hepatotoxicidad [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones cutáneas graves [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Efectos sobre la creatinina sérica [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal cuando se utiliza con fumarato de disoproxilo de tenofovir [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

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

Se realizó un ensayo clínico de una sola rama con darunavir y cobicistat administrados como entidades simples en 313 sujetos infectados con VIH. Las reacciones adversas evaluadas hasta la Semana 24 no difirieron sustancialmente de aquellas informadas en ensayos clínicos con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posible interacción de PREZCOBIX con otros medicamentos

Cuando se evaluaron por separado, tanto el darunavir como el cobicistat inhibieron el CYP3A y CYP2D6. El cobicistat inhibe los siguientes transportadores: p-glicoproteína (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Por lo tanto, la administración conjunta de PREZCOBIX con medicamentos que son principalmente metabolizados por CYP3A o CYP2D6 o son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y puede estar asociado con eventos adversos (consulte la Tabla 2).

7.2 Posible interacción de otros medicamentos con PREZCOBIX

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

7.3 Interacciones farmacológicas posiblemente importantes

La Tabla 2 proporciona recomendaciones de dosis para las interacciones de relevancia clínica esperadas con PREZCOBIX. Estas recomendaciones se basan en los ensayos de interacción del medicamento o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de interacción y el potencial de eventos adversos graves o pérdida de eficacia. No se han realizado ensayos de interacción farmacológica con PREZCOBIX o con darunavir administrado conjuntamente con cobicistat como entidades simples. Se han realizado ensayos de interacción farmacológica con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir o con cobicistat solo.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente importantes: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacciones farmacológicas o interacción predicha (consulte Contraindicaciones (4)) para obtener una lista completa de los medicamentos contraindicados)

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales del VIH-1: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI)		
didanosina	↔ darunavir ↔ cobicistat ↔ didanosina	La didanosina debería administrarse una hora antes o dos horas después del PREZCOBIX (administrado con la comida).
Agentes antivirales del VIH-1: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)		
efavirenz	↓ cobicistat ↓ darunavir	No se recomienda la administración conjunta con efavirenz porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.
etravirina	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	No se recomienda la administración conjunta con etravirina porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.
nevirapina	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	No se recomienda la administración conjunta con nevirapina porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.
Agentes antivirales del VIH-1: antagonistas del correceptor de CCR5		
maraviroc	↑ maraviroc	El maraviroc es un sustrato de CYP3A. Cuando se administra conjuntamente con PREZCOBIX, los pacientes deberían recibir maraviroc 150 mg dos veces por día.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente importantes: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacciones farmacológicas o interacción predicha (consulte Contraindicaciones (4)) para obtener una lista completa de los medicamentos contraindicados) (continuación)

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Otros agentes		
Antiarrítmicos:		
por ejemplo, amiodarona, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémica), mexiletino, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	Para conocer los antiarrítmicos contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)]. Se recomienda el monitoreo clínico cuando se administre conjuntamente con antiarrítmicos.
digoxina	↑ digoxina	Cuando se administra conjuntamente con digoxina, titule la dosis de digoxina y monitoree las concentraciones de digoxina.
Antimicrobianos: claritromicina, eritromicina, telitromicina	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antibacteriano	Considere antibióticos alternativos con el uso concomitante de PREZCOBIX.
Agentes anticancerígenos: dasatinib, nilotinib	↑ agente anticancerígeno	Una disminución en la dosis o un ajuste del intervalo de la dosis de dasatinib o nilotinib pueden ser necesarios cuando se administre conjuntamente con PREZCOBIX. Consulte la información sobre prescripción de dasatinib y nilotinib para obtener instrucciones de la dosis.
vinblastina, vincristina		Para la vincristina y la vinblastina, considere suspender temporalmente el régimen antirretroviral que contenga cobicistat en pacientes que desarrollan efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales importantes cuando el PREZCOBIX se administra de manera concurrente con la vincristina o vinblastina. Si se debe suspender el régimen antirretroviral durante un período prolongado, considere iniciar un régimen revisado que no incluya un inhibidor de CYP3A o P-gp.
Anticoagulantes: apixabán	↑ anticoagulante	No se recomienda el uso concomitante de apixabán.
etexilato de dabigatrán		El uso concomitante con etexilato de dabigatrán no se recomienda en grupos con insuficiencia renal específica (según la indicación). Consulte la información sobre prescripción de EE. UU. de dabigatrán para obtener recomendaciones específicas.
rivaroxabán		No se recomienda la administración conjunta con rivaroxaban.
warfarina	warfarina: efecto desconocido	Monitoree el cociente internacional normalizado (INR) cuando los administre conjuntamente con warfarina.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente importantes: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacciones farmacológicas o interacción predicha (<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>) para obtener una lista completa de los medicamentos contraindicados) (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Anticonvulsivos:		Para conocer los anticonvulsivos contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)].
Anticonvulsivos con efectos de inducción de CYP3A que NO están contraindicados: por ejemplo, eslicarbazepina, oxcarbazepina	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	Considere el tratamiento alternativo con anticonvulsivos o antirretrovirales para evitar posibles cambios en la exposición. Si la administración conjunta es necesaria, monitoree para determinar la pérdida o la falta de respuesta virológica.
Anticonvulsivos que son metabolizados por CYP3A: por ejemplo, clonazepam	↑ clonazepam	Se recomienda realizar monitoreo clínico de los anticonvulsivos.
Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI): por ejemplo, paroxetina, sertralina	ISRS: efectos desconocidos	Cuando se administre conjuntamente con SSRI, TCA o trazodona, se recomienda realizar una titulación cuidadosa de la dosis de antidepresivo para el efecto deseado, incluso usar la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible, y controlar la respuesta del antidepresivo.
Antidepresivos tricíclicos (TCA): por ejemplo, amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina	↑ TCA	
Otros antidepresivos: trazodona	↑ trazodona	
Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol, posaconazol	↑ darunavir ↑ cobicistat	Monitoree para determinar el aumento de reacciones adversas con darunavir o cobicistat.
	↑ itraconazol ↑ ketoconazol ↔ posaconazol (no estudiado)	Las recomendaciones específicas de la dosis no están disponibles para la administración conjunta con itraconazol o ketoconazol. Monitoree para determinar el aumento de reacciones adversas con itraconazol o ketoconazol.
voriconazol	voriconazol: efectos desconocidos	La administración conjunta con voriconazol no se recomienda a menos que la evaluación de riesgos y beneficios justifique el uso de voriconazol.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente importantes: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacciones farmacológicas o interacción predicha (<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>) para obtener una lista completa de los medicamentos contraindicados) (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Agentes de prevención de la gota: colchicina	↑ colchicina	La administración conjunta con colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática [consulte Contraindicaciones (4)]. <u>Para pacientes sin insuficiencia hepática o renal:</u> • <u>Tratamiento de los episodios de gota; administración conjunta de colchicina:</u> 0.6 mg (1 tableta) x 1 dosis, seguidos por 0.3 mg (media tableta) 1 hora después. El curso de tratamiento debe repetirse no antes de los 3 días. • <u>Prevención de los episodios de gota; administración conjunta de colchicina:</u> Si el régimen original era 0.6 mg dos veces por día, el régimen debería ajustarse a 0.3 mg una vez por día. Si el régimen original era 0.6 mg una vez por día, el régimen debería ajustarse a 0.3 mg día por medio. • <u>Tratamiento de fiebre mediterránea familiar; administración conjunta de colchicina:</u> Dosis diaria máxima de 0.6 mg (puede darse como 0.3 mg dos veces por día).
Antipalúdico: arteméter/ lumefantrina	arteméter: efecto desconocido lumefantrina: efecto desconocido	Monitoree para determinar una posible disminución de la eficacia antipalúdica o la posible prolongación de QT.
Antimicobacterianos:		Para conocer los antimicobacterianos contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)].
rifabutina	↑ rifabutina cobicistat: efectos desconocidos darunavir: efectos desconocidos	Cuando se utiliza en combinación con el PREZCOBIX, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg día por medio. Monitoree las reacciones adversas relacionadas con la rifabutina, incluidas neutropenia y uveítis.
rifapentina	↓ darunavir	No se recomienda la administración conjunta con rifapentina.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente importantes: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacciones farmacológicas o interacción predicha (consulte <i>Contraindicaciones (4)</i> para obtener una lista completa de los medicamentos contraindicados) (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Antipsicóticos: por ejemplo, perfenazina, risperidone, tioridazina quietapina	↑ antipsicótico ↑ quietapina	Para conocer los antipsicóticos contraindicados, [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>]. Quizás sea necesario un disminución de la dosis de antipsicóticos que se metabolizan por CYP3A o CYP2D6 cuando se administran conjuntamente con PREZCOBIX. <u>Inicio de PREZCOBIX en pacientes que toman quietapina:</u> considere terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en la exposición de quietapina. Si se necesita administración conjunta, reduzca la dosis de quietapina a 1/6 de la dosis actual y controle las reacciones adversas asociadas con la quietapina. Consulte la información de prescripción de la quietapina para obtener recomendaciones sobre el control de las reacciones adversas. <u>Inicio de quietapina en pacientes que toman PREZCOBIX:</u> consulte la información de prescripción de la quietapina para conocer la dosis inicial y la titulación de quietapina.
β-bloqueadores: por ejemplo, carvedilol, metoprolol, timolol	↑ betabloqueadores	Se recomienda realizar el monitoreo clínico para la administración conjunta con betabloqueadores que se metabolizan por CYP2D6.
Bloqueadores del canal de calcio: por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamil	↑ bloqueadores del canal de calcio	Se recomienda realizar el monitoreo clínico para la administración conjunta con bloqueadores del canal de calcio que se metabolizan por CYP3A.
Corticosteroides (inhales/nasales) metabolizados por CYP3A: por ejemplo, budesonida, fluticasona	↑ corticosteroides	La administración conjunta con fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales que se metabolizan por CYP3A puede ocasionar una reducción en las concentraciones de cortisol sérico. Se deberían considerar corticosteroides alternativos, particularmente para el uso a largo plazo.
Corticosteroide (sistémico): por ejemplo, dexametasona	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ corticosteroides	La administración conjunta con dexametasona u otros corticosteroides que inducen CYP3A puede ocasionar la pérdida de efecto terapéutico del darunavir y el desarrollo de resistencia a este. Considere corticosteroides alternativos.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente importantes: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacciones farmacológicas o interacción predicha (consulte <i>Contraindicaciones (4)</i> para obtener una lista completa de los medicamentos contraindicados) (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Corticosteroides (sistémicos) metabolizados por CYP3A: por ejemplo, budesonida, prednisolona	↑ corticosteroide	La administración conjunta con corticosteroides que se metabolizan por CYP3A, particularmente para uso a largo plazo, puede aumentar el riesgo de desarrollo de efectos de los corticosteroides sistémicos, como el síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal. Considere el posible beneficio del tratamiento en comparación con los efectos de los corticosteroides sistémicos.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentán	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentán	<u>Inicio de bosentán en pacientes que toman PREZCOBIX:</u> en pacientes que han estado recibiendo PREZCOBIX durante al menos 10 días, comience el bosentán a una dosis de 62.5 mg una vez por día o día por medio según la tolerabilidad individual. <u>Inicio de PREZCOBIX en pacientes que toman bosentán:</u> suspenda el uso de bosentán al menos 36 horas antes de comenzar a tomar PREZCOBIX. Después de al menos 10 días posteriores al inicio de PREZCOBIX, retome la dosis de bosentán 62.5 mg una vez al día o día por medio según la tolerabilidad individual. <u>Cómo cambiar de darunavir administrado conjuntamente con ritonavir a PREZCOBIX en pacientes que toman bosentán:</u> mantenga la dosis de bosentán.
Virus de la hepatitis C (VHC): <u>Antivirales de acción directa:</u> simeprevir	darunavir: efectos desconocidos ↑ simeprevir	Para conocer los antivirales de acción directa del VHC contraindicados, [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>]. No hay disponibles datos sobre la interacción farmacológica. No se recomienda la administración conjunta con simeprevir.
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA: por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina ↑ pravastatina ↑ rosuvastatina pitavastatina: efecto desconocido	Para conocer los inhibidores de la HMG-CoA reductasa contraindicados, [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>]. Para atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina y rosuvastatina, comience con la dosis mínima recomendada y titule mientras monitorea la seguridad.
Anticonceptivos hormonales: progestina/estrógeno	progestina: efecto desconocido estrógeno: efectos desconocidos	No hay datos disponibles para hacer recomendaciones sobre la administración conjunta con anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo. Se deben considerar formas adicionales o alternativas (no hormonales) de anticoncepción.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente importantes: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacciones farmacológicas o interacción predicha (<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>) para obtener una lista completa de los medicamentos contraindicados) (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Inmunodepresores: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunodepresores	Estos agentes inmunodepresores son metabolizados por CYP3A. Se recomienda el monitoreo terapéutico del medicamento con el uso concomitante.
Inmunodepresor/neoplásico: everolimus		No se recomienda la administración conjunta de everolimus y PREZCOBIX.
Agonista beta inhalado: salmeterol	↑ salmeterol	La administración conjunta con salmeterol no se recomienda y puede ocasionar un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluidas prolongación de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Analgésicos opiáceos metabolizados por CYP3A: por ejemplo, fentanilo, oxycodona	↑ fentanilo ↑ oxycodona	Se recomienda hacer un monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas asociados con los analgésicos narcóticos metabolizados con CYP3A (incluso posible depresión respiratoria mortal) con la administración conjunta.
tramadol	↑ tramadol	Quizás sea posible disminuir la dosis de tramadol con el uso concomitante.
Analgésicos narcóticos para el tratamiento de la dependencia de opioides: buprenorfina, buprenorfina/naloxono, metadona	buprenorfina o buprenorfina/naloxono: efectos desconocidos metadona: efectos desconocidos	<u>Inicio de buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona en pacientes que toman PREZCOBIX:</u> titule cuidadosamente la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona hasta lograr el efecto deseado; use la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible. <u>Inicio de PREZCOBIX en pacientes que toman buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona:</u> quizás sea necesario realizar un ajuste de la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona. Controle los signos y síntomas clínicos.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente importantes: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacciones farmacológicas o interacción predicha (<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>) para obtener una lista completa de los medicamentos contraindicados) (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Inhibidores de PRE-5 fosfodiesterasa: por ejemplo, avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ Inhibidores de PDE-5	<p>La administración conjunta con avanafil no se recomienda, ya que no se ha establecido un régimen de dosis seguro y efectivo de avanafil.</p> <p>La administración conjunta con inhibidores de PDE-5 puede ocasionar un aumento en las reacciones adversas asociadas con el inhibidor de PDE-5, como hipotensión, síncope, trastornos visuales y priapismo.</p> <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar (HAP):</u> La administración conjunta con sildenafil está contraindicada [consulte Contraindicaciones (4)]. Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafil con PREZCOBIX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inicio de tadalafil en pacientes que toman PREZCOBIX:</u> en pacientes que han recibido PREZCOBIX durante al menos una semana, comience el tadalafil en una dosis de 20 mg por día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual. • <u>Inicio de PREZCOBIX en pacientes que toman tadalafil:</u> evite el uso de tadalafil durante el inicio de PREZCOBIX. Suspense el uso de tadalafil al menos 24 horas antes de comenzar a tomar PREZCOBIX. Después de al menos una semana posterior al inicio de PREZCOBIX, retome el consumo de tadalafil en una dosis de 20 mg una vez al día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual. • <u>Los pacientes que cambian de darunavir administrado conjuntamente con ritonavir a PREZCOBIX:</u> mantenga la dosis de tadalafil. <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil:</u> el sildenafil en dosis únicas que no excedan los 25 mg en 48 horas, el vardenafil en una dosis única que no exceda los 2.5 mg en 72 horas o el tadalafil en una dosis única que no exceda los 10 mg en 72 horas pueden utilizarse con un mayor control de las reacciones adversas asociadas a los inhibidores de PDE-5.</p>

Tabla 2: Interacciones farmacológicas posiblemente importantes: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacciones farmacológicas o interacción predicha (consulte Contraindicaciones (4) para obtener una lista completa de los medicamentos contraindicados) (continuación)

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de darunavir, cobicistat o medicamento concomitante	Comentario clínico
Sedantes/hipnóticos:		Para conocer los sedantes/hipnóticos contraindicados, [consulte Contraindicaciones (4)].
metabolizados por CYP3A: por ejemplo, buspirona, diazepam, estazolam, zoldipem	↑ sedantes/hipnóticos	Con el uso concomitante, se recomienda una titulación con sedantes/hipnóticos metabolizados por CYP3A y se debe considerar una dosis más baja de sedantes/hipnóticos con control de efectos o reacciones adversas mayores o más prolongados.
midazolam administrado por vía parenteral		La administración conjunta de midazolam por vía parenteral debería realizarse en un entorno que garantice el monitoreo clínico estricto y el tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Se debe considerar una reducción de la dosis para midazolam administrado por vía parenteral, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.

No se prevén interacciones medicamentosas de relevancia clínica con el uso concomitante de darunavir y cobicistat con rilpivirina, dolutegravir, raltegravir, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) que no sean didanosina o medicamentos modificadores de ácidos (antiácidos, antagonistas de los receptores de H₂, inhibidores de la bomba de protones).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo categoría C: El PREZCOBIX debería utilizarse durante el embarazo solamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan darunavir, cobicistat o PREZCOBIX.

Registro de embarazo antirretroviral: Para controlar los resultados en la madre y el feto de mujeres embarazadas expuestas a PREZCOBIX, se ha establecido un Registro de embarazo antirretroviral. Se alienta a los médicos a que llamen al 1-800-258-4263 para registrar a las pacientes.

Datos de animales

Cobicistat: los estudios en animales no han demostrado evidencia de teratogenicidad o un efecto sobre la función reproductiva. En las crías de ratas y conejos tratados con cobicistat durante la preñez, no hubo efectos de importancia toxicológica sobre los criterios de valoración del desarrollo. Las exposiciones a los niveles de efectos adversos no observados (NOAEL) embriofetales en ratas y conejos fueron respectivamente 1.4 y 3.3 veces mayores que la exposición en seres humanos a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

Darunavir: los estudios de reproducción realizados con darunavir no demostraron embriotoxicidad o teratogenicidad en ratones y ratas en la presencia o ausencia de ritonavir, así como en conejos con darunavir solo. En estos estudios, las exposiciones a darunavir (en función de la ABC) fueron mayores en las ratas (3 veces), mientras que en los ratones y los conejos, las exposiciones fueron más bajas (menos de 1 vez) en comparación con aquellas observadas en seres humanos a la dosis clínica recomendada de darunavir administrado conjuntamente con ritonavir.

En el estudio de desarrollo pre- y posnatal, se observó una reducción en el aumento de peso de la cría con darunavir solo o administrado conjuntamente con ritonavir durante la lactancia. Esto se debió a la exposición de las crías a medicamentos a través de la leche. El desarrollo sexual, la fertilidad y el rendimiento en el apareamiento de la cría no se vieron afectados por el tratamiento materno con darunavir solo o administrado conjuntamente con ritonavir. Las exposiciones plasmáticas máximas alcanzadas en ratas fueron de aproximadamente el 50 % de aquellas obtenidas en seres humanos a la dosis clínica recomendada potenciada con ritonavir.

En el estudio de toxicidad juvenil en el que las ratas recibieron directamente dosis de darunavir, ocurrieron muertes desde el día posnatal 5 al 11 a niveles de exposición plasmáticos que oscilan de 0.1 a 1.0 de los niveles de exposición de seres humanos. En un estudio de toxicología de 4 semanas en ratas, cuando la dosis comenzó en el día posnatal 23 (el equivalente a seres humanos de 2 a 3 años de edad), no se observaron muertes con una exposición plasmática (en combinación con ritonavir) de 0,1 de los niveles de exposición plasmática de los seres humanos.

8.3 Madres en período de lactancia

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con VIH en los Estados Unidos no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Aunque se desconoce si el darunavir o el cobicistat se segregan en la leche materna, el darunavir y el cobicistat se segregan en la leche de ratas en período de lactancia. A causa de la posible transmisión de VIH y la posibilidad de sufrir reacciones adversas graves en bebés lactantes, se debe indicar a las madres que no amamenten.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad, eficacia y farmacocinética de PREZCOBIX en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se han establecido. El darunavir y, por lo tanto, PREZCOBIX no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad en vista de la toxicidad y la mortalidad observadas en ratas jóvenes que recibieron dosis de darunavir [consulte Toxicología no clínica (13.2)].

8.5 Uso geriátrico

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

8.6 Insuficiencia hepática

No se realizaron ensayos clínicos con darunavir administrado conjuntamente con cobicistat en sujetos con insuficiencia hepática y no se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición del darunavir cuando se administra conjuntamente con cobicistat. En función de las recomendaciones de darunavir administrado conjuntamente con ritonavir, no es necesario hacer un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos farmacocinéticos o de seguridad disponibles sobre el uso de darunavir en sujetos con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, el PREZCOBIX no se recomienda para utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia renal

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

10 SOBREDOSIS

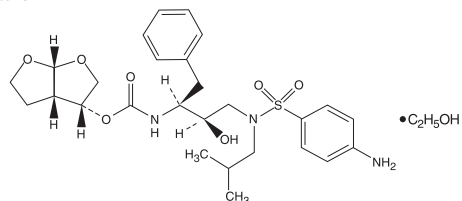
La experiencia en seres humanos de sobredosis aguda de PREZCOBIX es limitada. No hay un antídoto específico disponible para la sobredosis de PREZCOBIX. El tratamiento de la sobredosis de PREZCOBIX consiste en medidas de apoyo generales que incluyen control de los signos vitales y observación del estado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

11 DESCRIPCIÓN

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

Las tabletas de PREZCOBIX son para administración oral. Cada tableta contiene etanolato de darunavir equivalente a 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat. Las tabletas incluyen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicón coloidal, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina silicificada. Los comprimidos están recubiertos con un material que contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, glicol de polietileno, alcohol polivinilo (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

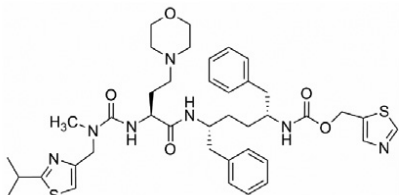
Darunavir: el darunavir, en la forma de etanolato de darunavir, tiene el siguiente nombre químico: ácido [(1S,2R)-3-[[[4-aminofenil]sulfonil]-(2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-carbámico (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il éster monoetanolato. Su fórmula molecular es C₂₇H₃₇N₃O₇S • C₂H₅OH y su peso molecular es 593.73. El etanolato de darunavir tiene la siguiente fórmula estructural:



PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

Cobicistat: el cobicistat se absorbe en dióxido de silicón. El nombre químico del cobicistat es 1,3-tiazol-5-ilmetil-[(2*R*,5*R*)-5-[[[(2*S*)-2-[[metil-[[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]carbamoil]amino]-4-(morfolin-4-yl)butanoil]amino]-1,6-difenilhexan-2-il] carbamato.

Tiene una fórmula molecular de $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ y un peso molecular de 776,0. Tiene la siguiente fórmula estructural:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Se han realizado ensayos de QT minuciosos separados del darunavir administrado conjuntamente con ritonavir y del cobicistat. El efecto del darunavir cuando se administra conjuntamente con cobicistat en el intervalo QT no se ha evaluado.

Darunavir: en un ensayo cruzado cuádruple, abierto, aleatorizado, controlado con placebo y principio activo, se administraron a 40 sujetos sanos dosis supratrapéuticas de darunavir 1600 mg y ritonavir 100 mg una vez al día y darunavir 800 mg y ritonavir 100 mg dos veces al día (aproximadamente 2 veces la dosis recomendada de darunavir) durante siete días. En la concentración media máxima de darunavir de 6599 ng/ml observada en este ensayo, el aumento medio en el intervalo QTcF fue de 2.2 ms con un intervalo de confianza (IC) bilateral del 90 % de -2.0 a 6.3 ms. Cuando se evaluó el IC bilateral del 90 % en los cambios medios contemporáneos en QTcF en comparación con el control con placebo, los límites superiores de los dos grupos a los que se les administró conjuntamente darunavir con ritonavir nunca excedieron el límite de 10 ms. En el marco de este ensayo, el darunavir administrado conjuntamente con ritonavir no prolongó el intervalo de QTc.

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

Efectos sobre la creatinina sérica

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

12.3 Farmacocinética

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

En condiciones de ayuno o con ingesta de alimentos (535 kcal totales, 171 kcal de grasa, 268 kcal de carbohidratos, 96 kcal de proteínas) en sujetos sanos, los intervalos de confianza del 90 % cuando se compara la exposición de darunavir entre PREZCOBIX y darunavir 800 mg administrado conjuntamente con cobicistat 150 mg como entidades individuales estuvieron entre el 80 y el 125 %.

Se evaluó en un ensayo de biodisponibilidad relativa la exposición a darunavir cuando se comparó darunavir administrado conjuntamente con cobicistat (como entidades individuales) con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir [consulte la información completa de prescripción de cobicistat]. La Tabla 3 muestra los datos estimativos farmacocinéticos poblacionales de darunavir después de la administración por vía oral de darunavir 800 mg conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día (basado en el muestreo disperso de 335 sujetos en el Ensayo TMC114-C211 y 280 sujetos en el Ensayo TMC114-C229)

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

y darunavir 800 mg administrado conjuntamente con cobicistat 150 mg una vez al día administrados como entidades individuales (basado en el muestreo disperso de 298 sujetos en el Ensayo GS-US-216-0130) a sujetos infectados con VIH-1.

Tabla 3: Datos estimativos farmacocinéticos poblacionales de darunavir 800 mg administrado conjuntamente con ritonavir 100 mg una vez al día (Ensayo TMC114-C211, análisis de 48 semanas y Ensayo TMC114-C229, análisis de 48 semanas) y darunavir 800 mg administrado conjuntamente con cobicistat 150 mg una vez al día (Estudio GS-US-216-130, análisis de 24 semanas)

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

N = cantidad de sujetos con datos

Absorción y biodisponibilidad

En los sujetos sanos, con los alimentos, cuando se administraron dosis únicas de la tableta combinada de dosis fija de darunavir y cobicistat, se alcanzó la concentración plasmática máxima en el plazo de 4 a 4.5 horas para el darunavir y 4 a 5 horas para el cobicistat.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

Cuando se compara con las condiciones de ayuno, la administración de PREZCOBIX a adultos sanos con una comida de alto contenido de grasa (965 kcal: 129 kcal de proteínas, 236 kcal de carbohidratos y 600 kcal de grasa) causó un aumento del 70 % en la AUC_(0-inf) y un aumento del 127 % en C_{max} para darunavir. Las exposiciones a cobicistat no se vieron afectadas por los alimentos. El PREZCOBIX debe tomarse con los alimentos.

Distribución

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

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

Metabolismo

Darunavir: los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLM) indican que el darunavir principalmente tiene un metabolismo oxidante. El darunavir es metabolizado ampliamente por enzimas CYP, principalmente por CYP3A. Un ensayo de balance de masa en sujetos sanos mostró que después de la administración de una dosis única de 400 mg de ¹⁴C-darunavir administrado conjuntamente con 100 mg de ritonavir, la mayor parte de la radioactividad en el plasma se debió al darunavir. Se han identificado al menos 3 metabolitos oxidantes de darunavir en seres humanos; todos demostraron actividad que era al menos 90 % inferior a la actividad del darunavir en comparación con el VIH-1 no explorado.

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

Eliminación

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

Cuando se administraron las dosis únicas de la tableta combinada de dosis fija de darunavir y cobicistat, la vida media de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 7 horas con los alimentos.

Cobicistat: cuando se administraron las dosis únicas de la tableta combinada de dosis fija de darunavir y cobicistat, la vida media de eliminación terminal de cobicistat fue de aproximadamente 4 horas con los alimentos. Con la administración de la dosis única de ¹⁴C-cobicistat después de múltiples dosis de seis días, el porcentaje medio de la dosis administrada excretada en la materia fecal y la orina fue de 86.2 % y 8.2 %, respectivamente.

Poblaciones específicas**Insuficiencia hepática**

Darunavir: el darunavir es principalmente metabolizado por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos de estado estacionario de darunavir fueron similares después de la administración conjunta de múltiples dosis de darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg dos veces al día a sujetos con función hepática normal (n = 16), insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A, n = 8) e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, n = 8). El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética del darunavir no se ha evaluado [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

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

Coinfección con el virus de la hepatitis B o hepatitis C

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Género

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

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

Raza

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

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

Pacientes geriátricos

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

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

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de PREZCOBIX en sujetos pediátricos no se ha establecido.

Interacciones farmacológicas

El darunavir es metabolizado por CYP3A. El cobicistat es metabolizado por CYP3A, y en menor medida, por CYP2D6. Cuando se evaluaron por separado, tanto el darunavir como el cobicistat inhibieron el CYP3A y CYP2D6. El cobicistat inhibe los siguientes transportadores: p-glicoproteína (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. En función de los datos *in vitro*, no se espera que el cobicistat induzca el CYP1A2 o CYP2B6 y en función de los datos *in vivo*, no se espera que el cobicistat induzca el MDR1 o, en general, el CYP3A hasta un punto importante. El efecto de inducción del cobicistat sobre el CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 se desconoce, pero se espera que sea bajo en función de los datos de inducción *in vitro* de CYP3A.

12.4 Microbiología**Mecanismo de acción**

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

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

Actividad antiviral

Darunavir: el darunavir presenta actividad contra las cepas de laboratorio y los aislados clínicos de VIH-1 y las cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T infectadas de manera aguda, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores medianos de EC₅₀ que oscilan entre 1.2 y 8.5 nM (0.7 y 5.0 ng/ml). El darunavir demuestra actividad antirretroviral en un cultivo celular en comparación con un amplio panel del grupo M de VIH-1 (A, B, C, D, E, F, G) y aislados principalmente del grupo O con valores de EC₅₀ que oscilan de menos de 0.1 a 4.3 nM. El valor de EC₅₀ del darunavir aumenta por un factor mediano de 5.4 en presencia de suero humano. El darunavir no mostró antagonismo cuando se estudió en combinación con los inhibidores de proteasa del VIH (IP) amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir, los N(t)RTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, o zidovudina, los NNRTI delavirdina, efavirenz, etravirina, rilpivirina o nevirapin y la enfuvirtida inhibidora de fusión.

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

Resistencia**Cultivo celular**

Darunavir: se han seleccionado aislados de VIH-1 con menor susceptibilidad al darunavir en el cultivo celular y se obtuvieron de sujetos tratados con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir. El virus resistente al darunavir derivado del cultivo celular de VIH-1 no explorado tuvo una susceptibilidad de 21 a 88 veces menor al darunavir y desarrolló 2 a 4 de las siguientes sustituciones de aminoácidos S37D, R41E/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I o I85V en la proteasa. La selección en cultivo celular de VIH-1 resistente a darunavir de nueve cepas de VIH-1 que albergan múltiples sustituciones asociadas a la resistencia al IP causó el surgimiento de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, codificando las sustituciones de aminoácidos L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S y Q92R, de las cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V e I84V fueron las más prevalentes. Estos virus resistentes al darunavir tuvieron al menos ocho sustituciones y tuvieron disminuciones de 50 a 641 veces en la susceptibilidad del darunavir con valores de EC₅₀ que oscilan entre 125 nM y 3461 nM.

Estudios clínicos

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

Resistencia cruzada

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

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

Análisis de genotipo/fenotipo y de resultado virológico del período basal

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

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

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

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

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

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

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

Disminución de la fertilidad

Darunavir: no se observaron efectos sobre la fertilidad o las primeras etapas del desarrollo embrionario con darunavir en ratas, y darunavir no ha demostrado potencial teratogénico en ratones o ratas (en presencia o ausencia de ritonavir), o en conejos.

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

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

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Darunavir: en ratas jóvenes, las dosis únicas de darunavir (20 mg/kg a 160 mg/kg a la edad de 5 a 11 días) o las dosis múltiples de darunavir (40 mg/kg a 1000 mg/kg a la edad de 12 días) causaron la muerte. Las fatalidades estuvieron asociadas a convulsiones en algunos animales. Dentro de este rango de edad, las exposiciones en el plasma, el hígado y el cerebro dependieron de la dosis y de la edad y fueron considerablemente mayores que aquellas observadas en ratas adultas. Estos resultados se atribuyeron a la ontogenia de las enzimas hepáticas CYP450 involucradas en el metabolismo del darunavir y la inmadurez de la barrera hematoencefálica. No se observaron fatalidades relacionadas con el tratamiento en ratas jóvenes después de una dosis única de darunavir de 1000 mg/kg el día 26 de edad o después de la dosis repetida de 500 mg/kg del día 23 a 50 de edad. Las exposiciones y el perfil de toxicidad en los animales mayores (día 23 o día 26) fueron comparables con los observados en ratas adultas. Debido a dudas sobre el índice de desarrollo de la barrera hematoencefálica y las enzimas hepáticas humanas, no se debe administrar PREZCOBIX a pacientes pediátricos menores de 3 años de edad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

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

Almacenamiento: Almacene a 20-25 °C (68-77 °F); se permiten incursiones entre 15-30 °C (59-86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Instrucciones de uso

Indique a los pacientes tomar PREZCOBIX con las comidas todos los días en un horario de toma regular, ya que las dosis omitidas pueden ocasionar el desarrollo de resistencia. Informe a los pacientes que no deben modificar la dosis de PREZCOBIX o suspender el tratamiento con este sin consultar al médico. [Consulte Posología y forma de administración (2.2)].

Hepatotoxicidad

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

PREZCOBIX (darunavir y cobicistat) tabletas

Reacciones cutáneas graves

Informe a los pacientes que con PREZCOBIX, pueden ocurrir reacciones cutáneas que van de leves a graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, sarpullido por el medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática generalizada aguda y necrólisis epidérmica tóxica. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato si presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como sarpullido grave o sarpullido acompañado de fiebre, malestar en general, fatiga, dolores musculares o de las articulaciones, ampollas, lesiones orales y/o conjuntivitis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Insuficiencia renal

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

Interacciones farmacológicas

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

Indique a los pacientes que están recibiendo anticonceptivos hormonales que deben emplear otras medidas anticonceptivas adicionales o alternativas (no hormonales) durante el tratamiento con PREZCOBIX porque no hay datos disponibles para hacer recomendaciones sobre el uso de anticonceptivos hormonales y PREZCOBIX [consulte Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7)].

Síndrome de reconstitución inmunológica

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

Redistribución de la grasa

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

Registro de embarazo

Informe a las pacientes que existe un registro de embarazo antirretroviral para controlar los resultados en la madre y el feto de mujeres embarazadas expuestas a PREZCOBIX [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Lactancia

Indique a las mujeres con infección por VIH-1 no amamantar porque pueden transmitirle el VIH-1 al bebé en la leche materna [consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Fabricado para:

Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2015

061038-161003

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

Lea esta información antes de comenzar a tomar PREZCOBIX y cada vez que vuelva a surtir la receta. Es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza la conversación con el proveedor de atención médica acerca de su enfermedad o tratamiento.

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

- **El PREZCOBIX puede causar problemas hepáticos.** Algunas personas que toman PREZCOBIX pueden desarrollar problemas hepáticos que pueden ser potencialmente mortales. Su proveedor de atención médica deberá hacerle análisis de sangre antes y durante su tratamiento con PREZCOBIX. Si tiene infección de hepatitis B o C crónica, su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre con mayor frecuencia porque usted tiene más probabilidades de presentar problemas hepáticos. Informe a su proveedor de atención médica si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos.

- | | |
|--|--|
| ○ orina oscura (de color té) | ○ vómitos |
| ○ color amarillento en la piel o en la esclerótica | ○ dolor o sensibilidad en el lateral derecho debajo de las costillas |
| ○ materia fecal (heces) de color claro | ○ pérdida del apetito |
| ○ náuseas | |

- **El PREZCOBIX puede causar reacciones cutáneas o sarpullidos graves o potencialmente mortales.** Algunas veces, estas reacciones cutáneas o erupciones cutáneas pueden volverse graves y requerir tratamiento en un hospital. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta un sarpullido. **Deje de tomar PREZCOBIX** y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún cambio en la piel con los siguientes síntomas:

- | | |
|--------------------------------------|---|
| ○ fiebre | ○ ampollas o lesiones en la piel |
| ○ cansancio | ○ llagas o úlceras en la boca |
| ○ dolor muscular o de articulaciones | ○ ojos rojos o inflamados, como conjuntivitis |

- **El PREZCOBIX cuando se toma con otros determinados medicamentos puede causar problemas renales nuevos o empeorar los existentes, incluida insuficiencia renal.** Su proveedor de atención médica debería revisarle los riñones antes de comenzar a tomar y mientras esté tomando PREZCOBIX.

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

¿Qué es PREZCOBIX?

El PREZCOBIX es un medicamento con receta para el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) que se utiliza con otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección de VIH-1 en adultos. El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

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

Se desconoce si el PREZCOBIX es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.

¿Quiénes no deben tomar PREZCOBIX?

No tome PREZCOBIX con ninguno de los siguientes medicamentos:

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

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

¿Qué debo decirle a mi proveedor de atención médica antes de tomar PREZCOBIX?

Antes de tomar PREZCOBIX, debe informarle a su proveedor de atención médica si:

- tiene problemas hepáticos, incluida hepatitis B o C
- tiene problemas renales
- es alérgico a las sulfonamidas
- tiene diabetes
- tiene hemofilia
- tiene otra enfermedad
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si el PREZCOBIX dañará al bebé por nacer. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada mientras esté tomando PREZCOBIX.
 - **Registro de embarazo:** Existe un registro de embarazo para las mujeres que toman medicamentos antirretrovirales durante el embarazo. El objetivo del registro es recolectar información sobre la salud de la mamá y el bebé. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de cómo puede participar en este registro.
- está amamantando o planea amamantar. No amamante si está tomando PREZCOBIX.
 - No debe amamantar si tiene VIH-1 a causa del riesgo de transmitirle el VIH a su bebé.
 - Se desconoce si el PREZCOBIX puede pasar a la leche materna.
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales. Algunos medicamentos interactúan con PREZCOBIX. **Realice una lista de sus medicamentos para mostrarles al proveedor de atención médica y al farmacéutico.**

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

¿Cómo debería tomar el PREZCOBIX?

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

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PREZCOBIX?

El PREZCOBIX puede causar efectos secundarios graves, como:

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

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

- diarrea
- náuseas
- erupción
- dolor de cabeza
- dolor de estómago (abdominal)
- vómitos

Informe al proveedor de atención médica si tiene cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

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

Llame a su médico para consultarlo sobre los efectos secundarios. Puede informar la aparición de efectos secundarios a la FDA, al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debería almacenar el PREZCOBIX?

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

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

Información general sobre PREZCOBIX

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines diferentes de aquellos detallados en un folleto de Información para el paciente. No utilice PREZCOBIX para una afección para la que no fue recetado. No les dé PREZCOBIX a otros pacientes, incluso si ellos tienen los mismos síntomas que usted. Esto puede dañarlos.

Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede solicitar a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre PREZCOBIX que se redactó para profesionales médicos. Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736.

¿Cuáles son los ingredientes de PREZCOBIX?

Principios activos: darunavir y cobicistat

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

Fabricado por: Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Fabricado para: Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2015

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU.

Revisado: septiembre de 2016

061038-161003