

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREZISTA 300 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de darunavir (como etanolato).

Excipiente: cada comprimido contiene 1,375 mg de amarillo ocaso FCF (E110).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido ovalado de color naranja marcado con “300MG” en un lado y “TMC114” en el otro lado.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

PREZISTA, coadministrado con 100 mg de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).

Esta indicación se basa en los análisis de la respuesta virológica e inmunológica efectuados en la semana 24, en dos ensayos controlados Fase II para encontrar el rango de dosis y datos adicionales procedentes de estudios no comparativos (ver sección 5.1).

Antes de iniciar el tratamiento con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir, es preciso prestar una especial atención al historial de tratamiento del paciente y las mutaciones asociadas con agentes diferentes. El uso de PREZISTA debe guiarse por el historial de tratamiento y el análisis del genotipo o fenotipo (cuando proceda).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

PREZISTA debe administrarse siempre por vía oral junto con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético, y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En consecuencia, debe consultarse el Resumen de las Características del Producto de ritonavir antes de instaurar el tratamiento con PREZISTA.

*Adultos:* La posología recomendada de PREZISTA es de 600 mg administrados dos veces al día, tomados junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día. Debe tomarse con alimentos. El tipo de alimento consumido no influye en la exposición a darunavir (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

*Niños y adolescentes:* No se recomienda el empleo de PREZISTA en niños y adolescentes, debido a que no se dispone de datos sobre la seguridad, la eficacia y la farmacocinética.

*Ancianos:* En esta población la información disponible es limitada (ver secciones 4.4 y 5.2).

*Alteración hepática:* Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. Por lo tanto, la insuficiencia hepática grave, podría causar un aumento de la exposición de darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por lo tanto, PREZISTA se debe usar con precaución en pacientes con alteración

hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B) y no debería ser usado en pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

*Alteración renal:* No es preciso ajustar las dosis en los pacientes con alteración renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Se indicará a los pacientes que, si olvidan tomar una dosis de PREZISTA y/o de ritonavir y no han pasado más de 6 horas desde el momento en que debían haberla tomado, tomen la dosis prescrita de PREZISTA y ritonavir junto con algún alimento en cuanto puedan. Si advierten el olvido más de seis horas después del momento en que debían haberla tomado, no deberán tomar la dosis omitida, sino que el paciente seguirá con la pauta de administración habitual.

Este consejo se fundamenta en la semivida de 15 horas de darunavir en presencia de ritonavir y en el intervalo de administración recomendado de aproximadamente 12 horas.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

No se puede usar Rifampicina con PREZISTA, debido a que la administración conjunta, puede producir grandes disminuciones en las concentraciones de darunavir, las cuales, pueden disminuir considerablemente el efecto terapéutico de darunavir (ver sección 4.5).

Los preparados a base de plantas medicinales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no se deben usar mientras se toma PREZISTA, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y efectos clínicos reducidos de darunavir (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración conjunta de PREZISTA con 100 mg de ritonavir junto con principios activos cuya eliminación depende en gran medida de CYP3A y en los que concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir efectos graves y/o potencialmente mortales. Estos principios activos incluyen p.ej. antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, quinidina, lidocaína sistémica), antihistamínicos (astemizol, terfenadina), derivados del cornezuelo de centeno (p.ej. dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), fármacos con acción sobre la motilidad gastrointestinal (cisaprida), neurolépticos (pimozida, sertindol), sedantes/hipnóticos (triazolam, midazolam administrado por vía oral) e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina y lovastatina) (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH, ni se ha demostrado que prevenga su transmisión a otras personas por vía sanguínea o contacto sexual. Por tanto, se deben continuar tomando las precauciones adecuadas.

PREZISTA sólo debe administrarse en combinación con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver sección 5.2).

El incremento de la dosis de ritonavir por encima de lo recomendado en la sección 4.2, no modificó significativamente las concentraciones de darunavir y, por lo tanto, esta práctica no está recomendada.

**Ancianos:** Se dispone de información limitada sobre el uso de PREZISTA en pacientes de 65 años o más, por lo que la administración de PREZISTA a pacientes ancianos debe hacerse con precaución, dada la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones (ver secciones 4.2 y 5.2).

Darunavir se une en su mayor parte, a la glucoproteína alfa-1-ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se

puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína alfa-1-ácido.

Darunavir contiene una molécula sulfonamida. PREZISTA se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas. Durante el programa de desarrollo clínico, se comunicaron casos de erupción cutánea grave, incluyendo eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson. Si se desarrolla una erupción cutánea grave, el tratamiento con PREZISTA debe ser interrumpido.

#### Pacientes con enfermedades concomitantes

##### *Enfermedad hepática*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PREZISTA en pacientes con enfermedad hepática grave subyacente, por lo tanto, PREZISTA está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave. PREZISTA se debe administrar con precaución en pacientes con alteración hepática leve o moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Los pacientes con hepatitis crónica B o C y tratados con tratamiento antirretroviral combinado, tienen mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En el caso de tratamiento concomitante antiviral para la hepatitis B o C, se debe consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica, pueden mostrar una mayor frecuencia de alteraciones de los análisis de función hepática durante la administración del tratamiento antirretroviral combinado, por lo que deben ser vigilados según la práctica estándar. Si se constata un empeoramiento de la función hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento.

##### *Enfermedades renales*

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología para pacientes con alteración renal. Tanto darunavir como ritonavir presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Por lo tanto, para estos pacientes no se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología (ver secciones 4.2 y 5.2).

##### *Pacientes hemofílicos*

Se ha descrito un aumento de la frecuencia de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, la administración de IPs se mantuvo o se reinició, si se había interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque el mecanismo de acción no se ha dilucidado. Así pues, debe informarse a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un incremento de las hemorragias.

#### Diabetes mellitus/Hiper glucemia

En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluyendo los IPs, se han descrito diabetes mellitus de nueva aparición, hiper glucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente. En algunos de estos pacientes la hiper glucemia fue grave y en algunos casos estuvo asociada también a cetoacidosis. Muchos de ellos padecían además otras enfermedades concomitantes que podían dar lugar a confusión, algunas de las cuales requirieron tratamiento con fármacos que se asocian al desarrollo de diabetes mellitus o hiper glucemia.

#### Redistribución de la grasa y trastornos metabólicos

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por el VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos se desconocen. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con los IPs y entre la lipoatrofia y los ITINs. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con los fármacos, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral y los trastornos metabólicos asociados. La exploración clínica

debe comprender una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Deben tenerse en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre en ayunas. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente adecuado (ver sección 4.8).

#### Osteonecrosis

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado durante mucho tiempo. Deberá indicarse a los pacientes que acudan a un servicio de atención sanitaria en caso de padecer dolores o rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaure un tratamiento antirretroviral combinado en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes, y provocar situaciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido previamente como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando se considere necesario. Además, en estudios clínicos con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir, se ha observado la reactivación de Herpes simplex y Herpes zoster.

#### Interacciones con otros medicamentos

Varios de los estudios de interacción han sido realizados a dosis de Darunavir más bajas de las recomendadas. Los efectos en la coadministración de medicamentos pueden ser subestimados y puede estar indicada la supervisión clínica de seguridad. Para más detalles de interacciones con otros medicamentos ver sección 4.5.

Los comprimidos de PREZISTA contienen amarillo ocaso FCF (E110) que puede producir reacciones alérgicas.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Tanto darunavir como ritonavir son inhibidores de la isoforma CYP3A4. La administración simultánea de darunavir y ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía de CYP3A4, puede aumentar la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas.

PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A4 para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o potencialmente mortales (índice terapéutico estrecho). Estos medicamentos incluyen amiodarona, bepridilo, quinidina, lidocaína sistémica, astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida, sertindol y los alcaloides del cornezuelo del centeno (p.ej., ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (ver sección 4.3).

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces de la exposición sistémica a darunavir, cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Por lo tanto, PREZISTA sólo debe administrarse en combinación con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver secciones 4.4 y 5.2).

Algunos de los estudios de interacción (ver tablas siguientes) se realizaron con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas. Por tanto, es posible que se hayan subestimado los efectos sobre los medicamentos coadministrados y que esté indicada la monitorización clínica de la seguridad.

### Medicamentos que afectan a la exposición a darunavir/ritonavir

Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de la isoforma CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos inductores de la actividad del CYP3A aumenten la eliminación de darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir (p.ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, lopinavir). La coadministración de darunavir y ritonavir con otros medicamentos inhibidores del CYP3A, puede reducir la eliminación de darunavir y ritonavir y por lo tanto, aumentar sus concentraciones plasmáticas (p.ej., indinavir, azoles sistémicos como ketaconazol y clotrimazol). Estas interacciones se describen en las tablas de interacción que figuran a continuación.

### Tabla de Interacción

Las tablas siguientes recogen las interacciones entre darunavir/ritonavir y los inhibidores de la proteasa, los antirretrovirales distintos de los inhibidores de la proteasa y otros medicamentos distintos de los antirretrovirales (el aumento se indica con “↑”, la disminución con “↓”, ningún cambio con “↔”).

#### Interacciones – Darunavir/ritonavir con inhibidores de la proteasa

En pacientes con VIH, no se han establecido la eficacia y seguridad del empleo de PREZISTA con 100 mg de ritonavir y otros IP (p.ej., (fos) amprenavir, nelfinavir y tipranavir). Generalmente, no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa.

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de darunavir/ritonavir (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C <sub>min</sub>
Lopinavir/ritonavir	400/100 dos veces al día	300/100 dos veces al día	Lopinavir	↑ 37%	↑ 72%
			Darunavir	↓ 53%	↓ 65%
No se recomienda combinar PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir con lopinavir/ritonavir.					
Saquinavir	1000 dos veces al día	400/100 dos veces al día	Darunavir	↓ 26%	↓ 42%
El estudio con saquinavir potenciado no reveló ningún efecto significativo de darunavir sobre saquinavir. No se recomienda combinar PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir con saquinavir.					
Indinavir	800 dos veces al día	400/100 dos veces al día	Indinavir	↑ 23%	↑ 125%
			Darunavir	↑ 24%	↑ 44%
Cuando se utilice en combinación con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir, puede precisarse el ajuste de la posología de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en caso de intolerancia.					
Atazanavir	300 una vez al día	400/100 dos veces al día	Atazanavir	↔	↔
			Darunavir	↔	↔
Darunavir/ritonavir no afectó significativamente a la exposición a atazanavir, aunque los IC del 90% de la C <sub>min</sub> fueron 99 – 234%. Atazanavir puede usarse con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir.					

#### Interacciones – Darunavir/ritonavir con otros antirretrovirales distintos de los inhibidores de la proteasa

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de darunavir/ritonavir (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C <sub>min</sub>
----------------------------	---	-----------------------------------	----------------------	-----	------------------

Efavirenz	600 una vez al día	300/100 dos veces al día	Efavirenz	↑ 21%	↑ 17%
			Darunavir	↓ 13%	↓ 31%
Efavirenz reduce las concentraciones plasmáticas de darunavir como consecuencia de la inducción del CYP3A4. Darunavir/ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de efavirenz, como consecuencia de la inhibición del CYP3A4. Puede estar indicado, el control de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un aumento de la exposición a efavirenz, cuando PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir se administra en combinación con efavirenz.					
Nevirapina	200 dos veces al día	400/100 dos veces al día	Nevirapina	↑ 27%	↑ 47%
			Darunavir	↔	↔
Darunavir/ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de nevirapina como consecuencia de la inhibición del CYP3A4. Esta diferencia no se considera clínicamente importante, por lo que la combinación de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir y nevirapina puede administrarse sin necesidad de ajustar la posología.					
Tenofovir	300 una vez al día	300/100 dos veces al día	Tenofovir	↑ 22%	↑ 37%
			Darunavir	↔	↔
Se ha planteado como mecanismo para la elevación de las concentraciones plasmáticas de tenofovir, el efecto de ritonavir sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales. Puede estar indicado el control de la función renal cuando PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir se administra en combinación con tenofovir, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos.					
Zidovudina Didanosina Zalcitabina Emtricitabina Estavudina Lamivudina Abacavir	Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás ITINs zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, es fundamentalmente excretado renalmente, y que el metabolismo de didanosina y abacavir no está mediado por el CYP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir.				

#### Interacciones – Darunavir/ritonavir coadministrado junto con fármacos no antirretrovirales

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de darunavir/ritonavir (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C <sub>min</sub>
<b>Antiarrítmicos</b>					
Digoxina	dosis única de 0,4 mg	600/100 dos veces al día	Digoxina	↑ 60%	ND
Darunavir/ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina. Posiblemente puede ser por la inhibición de la glicoproteína P. Puesto que la digoxina posee un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis de digoxina más baja posible en caso de pacientes que toman darunavir/ritonavir. La dosis de digoxina deberá ajustarse con precisión para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto.					
<b>Antibióticos</b>					

Claritromicina	500 dos veces al día	400/100 dos veces al día	Claritromicina	↑ 57%	↑ 174%
			Darunavir	↔	↔
	Darunavir/ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de claritromicina como consecuencia de la inhibición del CYP3A4 y, posiblemente, de la glicoproteína P. Las concentraciones del metabolito 14-OH-claritromicina fueron indetectables. Se recomienda precaución y control clínico. Para pacientes con disfunción renal, se debe considerar la reducción de la dosis de claritromicina.				
<b>Anticoagulantes</b>					
Warfarina	Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir en combinación con ritonavir. Se debería controlar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir.				
<b>Antiepilépticos</b>					
Fenobarbital	Fenobarbital, fenitoína y carbamazepina son inductores de las enzimas CYP450. PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos, pues esta coadministración podría producir un descenso importante de las concentraciones plasmáticas de darunavir.				
Fenitoína					
Carbamazepina					
<b>Antimicóticos</b>					
Voriconazol	No ha sido estudiado el uso combinado de voriconazol con darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir. Voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Ritonavir, capaz de inducir algunas de estas enzimas, puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Voriconazol no se debe coadministrar con PREZISTA con 100 mg de ritonavir, a menos, que el balance beneficio-riesgo justifique el empleo de voriconazol.				
Ketoconazol	200 dos veces al día	400/100 dos veces al día	Ketoconazol	↑ 212%	↑ 868%
			Darunavir	↑ 42%	↑ 73%
	Ketoconazol es un inhibidor potente así como sustrato de CYP3A4. Se recomienda precaución y monitorización clínica. Cuando se necesita la coadministración, la dosis diaria de ketoconazol no debe exceder los 200 mg.				
Itraconazol	Itraconazol, al igual que ketoconazol, es un inhibidor potente así como sustrato de CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol y darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir. Simultáneamente, las concentraciones plasmáticas de itraconazol pueden estar aumentadas por la coadministración de darunavir con 100 mg de ritonavir. Se recomienda precaución y monitorización clínica. Cuando se necesita la coadministración, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.				
Clotrimazol	El uso sistémico concomitante de clotrimazol y darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto se ha confirmado usando un modelo de farmacocinética poblacional. El aumento de la mediana del AUC <sub>24h</sub> de darunavir de los pacientes que tomaban clotrimazol respecto a la mediana general fue del 33%. Se recomienda precaución y monitorización clínica cuando se necesita la coadministración de clotrimazol.				
<b>Bloqueantes de los canales del calcio</b>					



Felodipino Nifedipino Nicardipino	Darunavir y ritonavir inhiben el CYP3A4 y por consiguiente es previsible que aumenten las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales del calcio, que son sustratos del CYP3A4. Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con PREZISTA con 100 mg de ritonavir.				
<b>Inhibidores de la HMG Co-A reductasa</b>					
Lovastatina Simvastatina	Lovastatina y simvastatina, los cuales son muy dependientes de CYP3A4 para su metabolismo, es previsible que sus concentraciones plasmáticas aumenten notablemente cuando son coadministradas con darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir. Esto puede provocar miopatía e incluso rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir y lovastatina o simvastatina (ver sección 4.3).				
Atorvastatina	10 una vez al día	300/100 dos veces al día	Atorvastatina Darunavir	3 – 4 veces ↑ ND	3 – 4 veces ↑ ND
Los resultados de este ensayo de interacción con atorvastatina (10 mg, una vez al día), en combinación con darunavir/ritonavir (300/100 mg, dos veces al día) demuestran que la exposición a atorvastatina es sólo un 15% menor que la obtenida cuando se administra (40 mg, una vez al día) de atorvastatina sola. Si se desea administrar atorvastatina junto a PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir, se recomienda empezar con una dosis atorvastatina de 10 mg al día. Un incremento gradual de la dosis puede ser adaptado a la respuesta clínica.					
Pravastatina	Dosis única de 40 mg	600/100 dos veces al día	Pravastatina	0 – 5 veces ↑	ND
Darunavir/ritonavir no aumentó la exposición a una dosis única de pravastatina en la mayoría de sujetos, aunque ésta se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo de sujetos. Cuando se requiera coadministrar pravastatina con PREZISTA en combinación con 100 mg de ritonavir, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.					
<b>Anticonceptivos hormonales</b>					
Etinilestradiol	35 µg/1 mg una vez al día	600/100 dos veces al día	Etinilestradiol	↓ 44%	↓ 62%
Noretindrona			Noretindrona	↓ 14%	↓ 30%
Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos estrogénicos en combinación con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir. Los pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controlados clínicamente por signos de deficiencia de estrógenos.					
<b>Inmunosupresores</b>					
Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus	La exposición a ciclosporina, tacrolimus o sirolimus será incrementada cuando son coadministrados con PREZISTA coadministrado con 100 mg ritonavir. En caso de coadministración, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.				
<b>Antagonistas del receptor H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones</b>					
Ranitidina	150 dos veces al día	400/100 dos veces al día	Darunavir	↔	↔
Según estos resultados, PREZISTA coadministrado con 100 mg ritonavir puede administrarse junto con antagonistas del receptor H <sub>2</sub> sin necesidad de ajustar la posología.					

Omeprazol	20 una vez al día	400/100 dos veces al día	Darunavir	↔	↔
Según estos resultados, PREZISTA coadministrado con 100 mg ritonavir puede administrarse junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la posología.					
<b>Opiáceos</b>					
Metadona	Cuando se coadministran metadona y PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir, deberá vigilarse la aparición del síndrome de abstinencia de opiáceos en los pacientes, pues se sabe que ritonavir induce el metabolismo de metadona y provoca un descenso de sus concentraciones plasmáticas. Puede plantearse un aumento de la posología de metadona, según la respuesta clínica.				
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5)</b>					
Sildenafil Vardenafilo Tadalafilo	En un estudio de interacción, se constató una exposición sistémica comparable a sildenafil tras una dosis única oral de 100 mg de sildenafil solo y de una dosis única oral de 25 mg de sildenafil coadministrado con darunavir/ritonavir (400/100 mg, dos veces al día). La administración simultánea de inhibidores de PDE-5 con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir debe hacerse con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir y sildenafil, vardenafilo o tadalafilo, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafilo no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafilo no superiores a 10 mg en 72 horas.				
<b>Rifamicinas</b>					
Rifabutin	Rifabutin es inductor y sustrato de las enzimas CYP450. Por tanto, es previsible que el uso simultáneo de rifabutin y darunavir con ritonavir incremente la exposición a la primera y reduzca la exposición a darunavir; se desaconseja la coadministración de una dosis estándar de rifabutin, puesto que puede asociarse a intolerancia a rifabutin. Por lo tanto, cuando esté indicada, se recomienda administrar rifabutin en dosis de 150 mg a días alternos si debe combinarse con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir. Deberán tenerse en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH.				
Rifampicina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo de CYP450. PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir no debe administrarse en combinación con rifampicina, pues esta coadministración, puede producir un descenso importante de las concentraciones plasmáticas de darunavir (ver sección 4.3).				
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)</b>					
Paroxetina	20 una vez al día	400/100 dos veces al día	Paroxetina	↓ 39%	↓ 37%
			Darunavir	↔	↔
Sertralina	50 una vez al día	400/100 dos veces al día	Sertralina	↓ 49%	↓ 49%
			Darunavir	↔	↔
Si se coadministra un ISRS con PREZISTA y ritonavir, se aconseja un ajuste meticuloso de la dosis del ISRS, basado en la valoración clínica de la respuesta antidepressiva. Además, debe controlarse la respuesta antidepressiva de los pacientes que reciben dosis estables de sertralina o paroxetina y que inician el tratamiento con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir.					
<b>Esteroides</b>					

Fluticasona propionato	En un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, coadministrado con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos del propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala propionato de fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o administrado por vía intranasal se han informado casos de efectos corticoesteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal; esto también puede ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados vía P450 3A, por ejemplo budesonida. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir y estos glucocorticoides, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere los riesgos de los efectos sistémicos producidos por los corticoides. Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide con una supervisión cuidadosa de los efectos sistémicos y locales o un cambio a un glucocorticoide que no sea sustrato del CYP3A4 (por ejemplo beclometasona). Además, en caso de retirada de los glucocorticoides, la reducción progresiva de la dosis debería ser realizada durante un período largo. Son todavía desconocidos los efectos de alta exposición de fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.
Dexametasona	Por vía sistémica, la dexametasona induce CYP3A4 y, por tanto, puede reducir la exposición a darunavir. Así pues, la combinación debe usarse con precaución.

---

#### Otros medicamentos

---

Hipérico	PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir no debe utilizarse de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ), pues esta coadministración puede producir un descenso importante de las concentraciones plasmáticas de darunavir y también de las concentraciones de ritonavir. Esto se debe a la inducción de las enzimas metabolizadas por la hierba de San Juan. Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales. La exposición a Darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el tratamiento con la hierba de San Juan (ver sección 4.3).
----------	--

---

## 4.6 Embarazo y lactancia

### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales, no han revelado efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el crecimiento (ver sección 5.3). PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir sólo deberá usarse en el embarazo, si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

### Lactancia

Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH. No se sabe si darunavir se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que darunavir sí se excreta con la leche en esta especie y que en dosis altas (1000 mg/kg/día) provoca toxicidad. Debe aconsejarse a las madres que no amamenten a sus hijos en caso de recibir PREZISTA.

### Fertilidad

No se dispone de datos del efecto de darunavir sobre la fertilidad de los seres humanos. En ratas no se han observado efectos de darunavir sobre el apareamiento ni la fertilidad (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos de PREZISTA combinado con ritonavir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos pacientes describen mareos durante el tratamiento con regímenes que contienen PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir, hecho que conviene tener en cuenta al valorar la capacidad de una persona para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

Los datos de seguridad provienen de estudios que utilizaron formulaciones experimentales y comerciales de darunavir. La biodisponibilidad de darunavir fue aproximadamente el 20% más alto con la formulación comercial en comparación con la experimental. La seguridad de darunavir ha sido evaluada en un número limitado de pacientes que estaban tomando medicamentos interaccionando potencialmente durante los ensayos clínicos. La seguridad de darunavir no ha sido evaluada en los pacientes que toman ITINNs. Por lo tanto, los datos obtenidos no se pueden aplicar al uso más general de darunavir.

Los datos de seguridad de PREZISTA 600 mg con ritonavir 100 mg dos veces al día, se han obtenido a partir de 2 ensayos Fase IIb en curso, complementados por los datos de 2 ensayos abiertos, en los que un total de 458 pacientes inició la terapia con la dosis recomendada en estos ensayos (pacientes *de novo*). El cuarenta por ciento de estos pacientes experimentaron al menos una reacción adversa que estaba relacionada con el medicamento.

En estos pacientes *de novo*, las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia ( $\geq 2\%$ ), con una gravedad al menos de grado 2 y considerados como posiblemente relacionados con el uso de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir, fueron diarrea (2,6%), vómitos (2,2%) e hipertrigliceridemia (2,0%).

Casi todas las reacciones adversas comunicadas durante el tratamiento con PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir dos veces al día, fueron de gravedad equivalente a los grados 1 y 2. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia fueron náusea (7,2%), diarrea (6,6%) y dolor de cabeza (3,3%). Todas las demás reacciones adversas se notificaron en menos de 3% de los pacientes. El uno por ciento de los pacientes interrumpió el tratamiento como consecuencia de reacciones adversas.

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MeDRA. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Las reacciones adversas constatadas en los pacientes *de novo* (grado 1 – 4) se enumeran abajo. La frecuencia se calculó teniendo en cuenta las reacciones adversas que los investigadores consideraron que podían atribuirse (la relación causal fue al menos posible) a PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir.

Clase de órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencias
Exploraciones complementarias	elevación de la alanina aminotransferasa, aumento sérico de la creatinina, elevación de la amilasa sérica, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de la gamma glutamiltransferasa, elevación de la lipasa, elevación de la glucosa sérica, elevación sérica de la fosfatasa alcalina, aumento sérico de la urea	poco frecuentes

Trastornos cardíacos	infarto de miocardio, electrocardiograma anormal, taquicardia, dilatación auricular	poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, trombocitopenia	poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos  neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, trastorno de la memoria, somnolencia, ataque isquémico transitorio, trastornos de la atención, coordinación anormal, síncope	frecuentes  poco frecuentes
Trastornos oculares	queratoconjuntivitis seca	poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea, tos, hipo	poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito, diarrea, náusea, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, dispepsia sequedad de boca, hipersecreción salivar, ulceración de la lengua	frecuentes  poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal aguda, poliuria, insuficiencia renal, nefrolitiasis, disuria, nocturia, proteinuria	poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	lipoatrofia, eritema multiforme*, dermatitis medicamentosa, inflamación cutánea, sudoración nocturna, hiperhidrosis, alopecia, erupción maculopapulosa, dermatitis alérgica, eczema, toxicodermia, piel seca, prurito, edema facial, urticaria	poco frecuentes
Trastornos músculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, osteopenia, osteoporosis, calambres musculares	poco frecuentes
Trastornos endocrinos	hipotiroidismo	poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperlipemia, anorexia  diabetes mellitus, hipercolesterolemia, polidipsia, hiperlipidemia, redistribución de la grasa, pérdida de apetito, aumento de peso, hiponatremia, obesidad	frecuentes  poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	foliculitis	poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión, sofocos	poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga  pirexia, hipertermia, edema periférico, escalofríos	frecuentes  poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia, disfunción eréctil	poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio  ansiedad, estado de confusión, desorientación, irritabilidad, alteración del estado de ánimo, pesadillas	frecuente  poco frecuentes

\* Informada con otra dosificación.

### Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio potencialmente relacionadas con el tratamiento (Grados 3 ó 4) observadas en los pacientes *de novo* y notificadas en el 2% o más de los sujetos fueron elevaciones de los triglicéridos (8,6%), la amilasa pancreática (6,6%), colesterol total (4,9%), gamma glutamilaminotransferasa (GGT) (3,8%), tiempo de tromboplastina parcial activado o tiempo de cefalina (3,6%), lipasa pancreática (3,5%), alanina aminotransferasa (2,4%), aspartato aminotransferasa (2,2%) y reducciones de los recuentos de leucocitos (6,4%), neutrófilos (4,7%), recuento total absoluto de neutrófilos (4,2%) y linfocitos (3,8%). Todas las demás anomalías de los parámetros analíticos se produjeron en menos de 2% de los sujetos.

En ensayos clínicos con PREZISTA con 100 mg de ritonavir, se han notificado casos graves de erupción cutánea incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (rara).

En los pacientes infectados por el VIH y tratados con terapia antirretroviral combinada se ha descrito redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), con pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación dorsocervical (joroba de búfalo) (ver sección 4.4).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado asimismo a alteraciones metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactemia (ver sección 4.4).

Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los ITINs, se han descrito elevaciones de la CPK, mialgias, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis.

Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado. Se desconoce la frecuencia de dicho trastorno (ver sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que están recibiendo inhibidores de la proteasa (ver sección 4.4).

#### Pacientes co-infectados por virus de hepatitis B y/o C

Entre 458 pacientes que estaban recibiendo PREZISTA coadministrado con ritonavir 600/100 mg dos veces al día, 59 pacientes fueron co-infectados por hepatitis B o C. Los pacientes co-infectados tuvieron mayor probabilidad de tener elevados los niveles de las transaminasas hepáticas en la situación basal y durante el tratamiento, que aquellos que no tenían hepatitis crónica viral (ver sección 4.4).

## **4.9 Sobredosis**

Existe una experiencia limitada en relación con la sobredosis aguda de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir en el ser humano. Se han administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 3200 mg de darunavir como solución oral sola y de hasta 1600 mg de la formulación en comprimidos de darunavir en combinación con ritonavir, sin efectos sintomáticos adversos.

No hay un antídoto específico para la sobredosis de PREZISTA. El tratamiento de la sobredosis de PREZISTA consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, la eliminación del principio activo no absorbido podrá conseguirse con emesis o lavado gástrico. También puede emplearse el carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido. Puesto que darunavir se une en gran medida a las proteínas, es poco probable que la diálisis permita la eliminación de cantidades significativas del principio activo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico, código ATC: J05AE10.

#### Mecanismo de acción

Darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 ( $K_D$  de  $4,5 \times 10^{-12}$  M). Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

#### Actividad antiviral *in vitro*

Darunavir es activo frente a las cepas de laboratorio y los aislamientos clínicos del VIH-1 y frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 en las líneas celulares T, las células mononucleares de la sangre periférica humana y los macrófagos/monocitos humanos infectados de forma aguda, con la mediana de los valores de concentraciones eficaces al 50% ( $CE_{50}$ ) que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demuestra actividad antiviral *in vitro* frente a una amplia gama de cepas primarias de los grupos M (A,B,C,D,E,F,G) y O del VIH, con valores  $CE_{50}$  entre <0,1 y 4,3 nM.

Estos valores  $CE_{50}$  son muy inferiores a los límites de concentración tóxica celular de 50%, que oscilan entre 87  $\mu$ M y >100  $\mu$ M.

El valor  $CE_{50}$  de darunavir se multiplica por la mediana de 5,4 en presencia de suero humano.

Darunavir mostró actividad antiviral sinérgica cuando se estudió en combinación con los inhibidores de la proteasa ritonavir, nelfinavir o amprenavir y actividad antiviral aditiva cuando se investigó en combinación con los inhibidores de la proteasa indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir o tipranavir, los ITIN(t)s zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir, emtricitabina o tenofovir, los ITINNs nevirapina, delavirdina o efavirenz y el inhibidor de la fusión enfuvirtida. No se observó antagonismo entre darunavir y cualquiera de estos antirretrovirales.

#### Resistencia

La selección *in vitro* de virus resistentes a darunavir de una cepa salvaje de VIH-1 fue muy larga (hasta 2 años). Los virus seleccionados no crecieron en presencia de concentraciones de darunavir superiores a 220 nM. Los virus seleccionados en esas condiciones y que mostraron una sensibilidad menor a darunavir (6-21 veces) contenían sustituciones de 3 a 6 aminoácidos en el gen de la proteasa. Se está llevando a cabo la identificación de los determinantes del descenso de la sensibilidad a darunavir en estos virus.

La selección *in vitro* de VIH-1 resistente a darunavir (cambio de 53-641 veces de los valores  $CE_{50}$ ) de 9 cepas de VIH-1 que contenían múltiples mutaciones asociadas a resistencia a los IPs reveló que, para que el virus se hiciera resistente a darunavir (veces de cambio o *fold change* [FC] >10) fueron necesarias al menos 8 de estas mutaciones seleccionadas *in vitro* de la proteasa del VIH-1.

En POWER 1, 2 y 3 (ver el subapartado de Experiencia clínica), las sustituciones de aminoácidos que se produjeron con PREZISTA coadministrado con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) en más del 20% de las cepas, fueron V32I y I54L. Las sustituciones de aminoácidos que desarrollaron entre el 10% a 20% de las cepas fueron L33F, I47V y L89V.

#### Resistencia cruzada

Darunavir mantuvo su sensibilidad (<10 veces) frente al 90% de 3309 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir, lo que demuestra que los virus resistentes a la mayor parte de los IPs siguen siendo sensibles a darunavir.

#### Experiencia clínica

*Eficacia de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales.*

No se dispone de datos de la eficacia de darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir a pacientes infectados por VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales.

*Eficacia de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir en pacientes tratados previamente*

La evidencia de la eficacia de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir en pacientes tratados previamente, se basa en lo siguiente:

**POWER 1** y **POWER 2** son ensayos aleatorizados y controlados, que constan de una parte inicial de búsqueda de la dosis y una segunda parte más prolongada en la que todos los pacientes asignados a PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir recibieron la dosis recomendada de 600/100 mg, dos veces al día.

Los pacientes infectados por el VIH-1 considerados de elección para estos ensayos habían fracasados a más de un tratamiento previo que contuviera a un IP.

PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir más un régimen optimizado (*OBR-optimised background regimen*), se comparó con un grupo control que recibió un régimen que incluía al menos un IP elegido por el investigador más un OBR. El OBR estuvo formado al menos por dos ITINs, con o sin enfuvirtida (ENF).

**POWER 3:** hay datos adicionales sobre la eficacia de PREZISTA coadministrado con ritonavir 600/100 mg 2 veces al día con OBR, en pacientes similares previamente tratados participantes en los ensayos no aleatorizados TMC114-C215 y TMC114-C208. Los criterios de inclusión fueron similares y las características basales fueron comparables a los de POWER 1 y POWER 2.

### Resultados de los análisis efectuados a las 24 semanas.

En la tabla siguiente se muestran los datos de eficacia obtenidos en los análisis efectuados a las 24 semanas en el conjunto de los ensayos POWER 1 y POWER 2, así como en el análisis a las 24 semanas de POWER 3, con la dosis recomendada de 600 mg de PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir, dos veces al día.

	Datos conjuntos de POWER 1 y POWER 2			POWER 3
<i>Características basales</i>				
Mediana del ARN plasmático del VIH-1	4,52 log <sub>10</sub> copias/ml			4,60 log <sub>10</sub> copias/ml
Mediana del recuento de linfocitos CD4+	153 x 10 <sup>6</sup> células/l			115 x 10 <sup>6</sup> células/l
<i>Resultados</i>	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg 2 veces/día, n=131	Control n=124	Diferencia de tratamiento	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg 2 veces/día, n=327
Variación en el log <sub>10</sub> ARN VIH-1 a partir del valor basal (log <sub>10</sub> copias/ml) <sup>a</sup>	-1,89 (-2,11; -1,68) <sup>f</sup>	-0,48 (-0,65; -0,31) <sup>f</sup>	-1,41 (LSM <sup>b</sup> ) (-1,67; -1,14) <sup>f</sup>	-1,73 (-1,87; -1,58) <sup>f</sup>
Variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	92 (73; 112) <sup>f</sup>	17 (0; 35) <sup>f</sup>	75 (LSM <sup>b</sup> ) (49; 101) <sup>f</sup>	80 (69; 90) <sup>f</sup>
Pacientes (%) con ARN VIH ≥1 log <sub>10</sub> inferior al valor basal <sup>d</sup>	92 (70%) (62%; 78%) <sup>f</sup>	26 (21%) (14%; 28%) <sup>f</sup>	49% (39%; 60%) <sup>e, f</sup>	217 (66%) (61%; 71%) <sup>f</sup>
Pacientes (%) con ARN VIH <400 copias/ml <sup>d</sup>	82 (63%) (54%; 71%) <sup>f</sup>	23 (19%) (12%; 25%) <sup>f</sup>	44% (33%; 55%) <sup>e, f</sup>	193 (59%) (54%; 64%) <sup>f</sup>
Pacientes (%) con ARN VIH <50 copias/ml <sup>d</sup>	59 (45%) (37%; 54%) <sup>f</sup>	15 (12%) (7%; 18%) <sup>f</sup>	33% (23%; 43%) <sup>e, f</sup>	141 (43%) (38%; 48%) <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Pacientes que no completaron el estudio están imputados como fracaso: en los pacientes que interrumpieron prematuramente se imputa un cambio igual a 0.

<sup>b</sup> La diferencia de tratamiento se basa en las medias por mínimos cuadrados (LSM, de *least square means*) de un modelo ANOVA que incluyó los factores de estratificación. Valores de P <0,001.

<sup>c</sup> Imputación de la última observación llevada adelante.

<sup>d</sup> Imputaciones según algoritmos TLOVR.

<sup>e</sup> Intervalos de confianza de la diferencia observada entre las tasas de respuesta; Valores de P <0,001.

<sup>f</sup> Intervalos de confianza del 95%.

### Genotipo o fenotipo basal y respuesta virológica



En POWER 1, 2 y 3 la presencia en la medida basal de 3 o más de las mutaciones V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, G73S, L76V, I84V o L89V fue asociada con una disminución de la respuesta virológica a PREZISTA coadministrado con 100 mg de ritonavir. La presencia de estas mutaciones individuales se asoció con una mediana de 10 mutaciones asociadas a la resistencia a los IP de la lista de mutaciones IAS-USA.

*Respuesta a PREZISTA coadministrado con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) por genotipo basal\*: Análisis de pacientes tratados de POWER 1, 2 y 3*

Número de mutaciones basales*	Cambio en la carga viral ( $\log_{10}$ ) en la semana 24	Proporción de sujetos con reducción $\geq 1 \log_{10}$ en la semana 24	Proporción de sujetos con $<50$ copias/ml en la semana 24
0 – 2	-2,1	78% 213/274	50% 138/274
3	-1,12	45% 26/58	22% 13/58
$\geq 4$	-0,46	27% 11/41	10% 4/41

\* Número de mutaciones de la lista de mutaciones asociadas con una menor respuesta a PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, G73S, L76V, I84V or L89V)

Se demostró que el fenotipo basal de darunavir (cambio en sensibilidad en relación con la de referencia) era un factor que precedía la respuesta virológica.

*Respuesta a PREZISTA coadministrado con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) por fenotipo basal de darunavir: Análisis de pacientes tratados de POWER 1, 2 y 3*

Fenotipo basal de darunavir (veces de cambio de sensibilidad) n=349	Proporción de sujetos con reducción $\geq 1 \log_{10}$ en la semana 24	Proporción de sujetos con $<50$ copias/ml en la semana 24
$<10$	82% 201/244	53% 129/244
10 – 40	44% 27/62	26% 16/62
$>40$	40% 17/43	14% 6/43

### **Resultados a largo plazo.**

Además, se dispone de datos de eficacia a largo plazo, hasta 48 semanas, de PREZISTA coadministrado con ritonavir 600/100 mg dos veces al día en pacientes previamente tratados, obtenidos en el análisis agrupado de POWER 1 y POWER 2. En los pacientes que alcanzaron la semana 48 o interrumpieron el tratamiento antes de esa fecha, el análisis indica las proporciones de pacientes que consiguieron una reducción al menos 1 log con el tiempo (del 69% al 61%); de todos modos, el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable ( $<50$  copias/ml de ARN del VIH-1) fue el mismo en las semanas 24 y 48 respectivamente (45%).

Este medicamento se ha autorizado con una “aprobación condicional”.

Esta modalidad de aprobación significa que se espera más información de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la nueva información del medicamento y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de darunavir, coadministrado con ritonavir, se han estudiado en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH-1. La exposición a darunavir fue mayor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en las personas sanas. La mayor exposición a darunavir de los pacientes infectados por el VIH-1, en comparación con las personas sanas, podría explicarse por

las mayores concentraciones de la glucoproteína alfa-1-ácida (GAA) de los primeros, que facilita la unión del fármaco a la GAA plasmática y, por tanto, el aumento de sus concentraciones plasmáticas. Darunavir se metaboliza fundamentalmente a través del CYP3A. Ritonavir inhibe al CYP3A y, por tanto, incrementa considerablemente la concentración plasmática de darunavir.

#### Absorción

Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco, en presencia de dosis bajas de ritonavir, suelen alcanzarse en 2,5-4,0 horas.

La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir solo fue de aproximadamente un 37% y ascendió a aproximadamente un 82% en presencia de 100 mg de ritonavir administrados dos veces al día. El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir fue de un incremento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica a darunavir cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral, combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día (ver sección 4.4).

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa de darunavir en presencia de una dosis baja de ritonavir es un 30% menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de PREZISTA deben tomarse con ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

#### Distribución

Darunavir se une a las proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 95%. Darunavir se une sobre todo a la glucoproteína alfa-1-ácida del plasma.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de darunavir solo, fue  $88,1 \pm 59,0$  l (Media  $\pm$  SD) y aumentó a  $131 \pm 49,9$  l (Media  $\pm$  SD) en presencia de 100 mg de ritonavir, dos veces al día.

#### Metabolismo

Los experimentos efectuados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. Darunavir se metaboliza ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo hecho en voluntarios sanos con  $^{14}\text{C}$ -darunavir demostró que la mayor parte de la radioactividad del plasma medida después de una dosis única de 400/100 mg de darunavir con ritonavir se debe al principio activo original. En el ser humano se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir, todos ellos con una actividad que es al menos 10 veces inferior a la de darunavir contra el VIH de tipo salvaje.

#### Eliminación

Después de una dosis de 400/100 mg de  $^{14}\text{C}$ -darunavir con ritonavir, aproximadamente 79,5% y 13,9% de la cantidad administrada, se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente.

Aproximadamente 41,2% y 7,7% de la dosis recuperada en las heces y en la orina respectivamente, correspondieron a darunavir intacto. La semivida de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas cuando se combinó con ritonavir.

Los aclaramientos intravenosos de darunavir solo (150 mg) y en presencia de dosis bajas de ritonavir fueron de 32,8 l/hora y 5,9 l/hora, respectivamente.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes pediátricos*

No se dispone de datos farmacocinéticos en niños y adolescentes.

##### *Ancianos*

El análisis farmacocinético de población de los pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de darunavir no difiere considerablemente en el intervalo de edad (18 a 75 años) estudiado (n = 12 pacientes; edad  $\geq 65$  años) (ver sección 4.4). Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, estaban disponibles sólo datos limitados.

##### *Género*

El análisis farmacocinético de población demostró una exposición a darunavir ligeramente mayor (16,8%) en las mujeres infectadas por el VIH, en comparación con los varones. Esta diferencia no es clínicamente importante.

#### *Alteración renal*

Los resultados de un estudio de balance de masa efectuado con <sup>14</sup>C-darunavir con ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada se excreta intacta por la orina. Aunque darunavir no se ha estudiado en pacientes con alteración renal, el análisis farmacocinético de esta población demostró que la farmacocinética de darunavir no se altera de manera significativa en los pacientes infectados por el VIH que presentan una disfunción renal moderada (AclCr de 30 – 60 ml/min, n=20) (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Alteración hepática*

Darunavir se metaboliza y elimina fundamentalmente por el hígado. En un estudio de dosis múltiple con PREZISTA coadministrado con ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que los parámetros de equilibrio farmacocinético de darunavir en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh clase A, n=8) y moderada (Child-Pugh clase B, n=3) fueron comparables con los de los sujetos sanos. Todavía no se ha estudiado el efecto de la disfunción hepática grave sobre la farmacocinética de darunavir (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han realizado estudios de toxicología en animales que han sido expuestos a niveles de exposición clínicos, con darunavir sin combinar en ratones, ratas y perros y en combinación con ritonavir en ratas y perros.

En los estudios sobre toxicidad con dosis repetidas llevados a cabo en ratones, ratas y perros, se observaron únicamente efectos moderados de darunavir. En roedores, los órganos diana identificados fueron el sistema hematopoyético, el sistema de coagulación de la sangre, el hígado y el tiroides. Se constató un descenso variable pero limitado de los parámetros eritrocitarios, junto con elevación del tiempo parcial de tromboplastina. Se observaron cambios en el hígado (hipertrofia hepatocitaria, vacuolización, aumento de enzimas hepáticas) y en el tiroides (hipertrofia folicular). En la rata la combinación de darunavir con ritonavir, conduce a un pequeño aumento en el efecto sobre parámetros eritrocitarios, hígado y tiroides y aumento de incidencia de fibrosis en los islotes pancreáticos (sólo en ratas masculinas) comparado con tratamiento con darunavir solo. En el perro, no se hallaron signos de toxicidad importantes ni órganos diana hasta exposiciones equivalentes a la exposición clínica con la dosis recomendada.

En un estudio realizado en ratas, el número de cuerpos lúteos e implantaciones fueron inferiores en los casos de toxicidad materna. Por otro lado, no se constataron efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad con la administración de dosis de hasta 1000 mg/kg/día y niveles de exposición inferiores (área bajo la curva de 0,5 veces) a los del ser humano con la dosis clínicamente recomendada. Con valores similares de darunavir solo no se hallaron signos de teratogenia en ratas y conejos, ni tampoco en ratones tratados con el fármaco en combinación con ritonavir. Los niveles de exposición fueron inferiores a los alcanzados en el hombre con la dosis clínica recomendada. En un estudio de desarrollo pre y postnatal efectuado en ratas, darunavir administrado con y sin ritonavir, produjo una disminución transitoria del aumento del peso corporal de las crías pre-destete y hubo un retraso leve de la apertura de ojos y oídos. Darunavir en combinación con ritonavir causó una reducción del número de crías de rata que presentaron la respuesta refleja hacia el día 15 de lactancia y una supervivencia reducida de las crías durante la lactancia. Estos efectos pueden ser atribuidos a la exposición de las crías al principio activo en la leche materna y/o la toxicidad materna. Después del destete, no se apreciaron alteraciones funcionales asociadas a darunavir solo o combinado con ritonavir. En ratas jóvenes que fueron tratadas directamente en los días 12-25 de su vida, se observó un aumento de la mortalidad y en algunos animales, convulsiones.

No se han completado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con darunavir en roedores. No obstante, tanto en el ensayo de mutación inversa de *Ames in vitro* como en el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vivo*, tanto en ausencia como en presencia de un sistema de

activación metabólica, los resultados de darunavir fueron negativos. Darunavir no provocó lesiones cromosómicas en la prueba del micronúcleo del ratón *in vivo*, cuando la exposición fue similar a la exposición terapéutica máxima humana.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Crospovidona  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Poli(vinil alcohol) – parcialmente hidrolizado  
Macrogol 3350  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco  
Amarillo oca FCF (E110)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 120 comprimidos, provisto de tapón de polipropileno (PP) con cierre de seguridad a prueba de niños.  
Un frasco.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
IT-04010 Borgo San Michele  
Latina  
Italia

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Veáse Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

*Sistema de Farmacovigilancia*

El titular de la autorización de comercialización debe garantizar que hay un sistema de farmacovigilancia y que está funcionando antes de que el producto se comercialice y mientras el producto comercializado permanezca en uso.

*Plan de Gestión de Riesgos*

El titular de la autorización de comercialización se compromete a realizar las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia.

**C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS A CUMPLIR POR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

El Titular de la Autorización de Comercialización completará el programa de estudios siguiente en el periodo de tiempo especificado. Los resultados de estos estudios se deben tener en cuenta en el balance riesgo-beneficio durante la evaluación de la solicitud de renovación.

<b>Área</b>	<b>Descripción</b>	<b>Fecha determinada</b>
Clinica	1 Se debe presentar el informe final de interacción del estudio TMC114-C163 (Ensayo Fase I, abierto, aleatorizado, cruzado, en sujetos sanos para investigar la interacción farmacocinética entre rifabutina y TMC114 coadministrado con bajas dosis de ritonavir, en el estado de equilibrio).	31 de Octubre de 2007

Clínica	2	Se debe presentar el informe final de interacción del estudio TMC114-C123 ( Ensayo Fase I, abierto, aleatorizado, cruzado en sujetos sanos para investigar la interacción farmacocinética entre didanosina y TMC114 coadministrado con bajas dosis de ritonavir, en el estado de equilibrio).	30 de Abril de 2007
Clínica	3	Se debe proporcionar, en la semana 48 (análisis primario), el informe final del estudio TMC114-C214 (Ensayo aleatorizado, abierto, controlado para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de TMC114/RTV frente a LPV/RTV en sujetos infectados por VIH-1 que han sido previamente tratados) y debe contener una evaluación del análisis del efecto de coadministración de nevirapina y efavirenz con darunavir, además de una estimación de la variabilidad intra sujetos. Se debe proporcionar el informe final en la semana 96 del estudio TMC114-C214.	31 de Julio de 2007  Tercer trimestre de 2008
Clínica	4	Se debe presentar el informe final en la semana 96 del estudio TMC114-C202 (Estudio en Fase II aleatorizado, controlado, parcialmente ciego al investigador para estudiar la dosis respuesta de TMC114/RTV en sujetos infectados por VIH-1 pretratados con las 3 clases de antiretrovirales, seguido por un periodo abierto a la dosis recomendada de TMC114/RTV). Se debe presentar el informe final en la semana 144 del estudio TMC114-C202.	31 July 2007  Tercer trimestre de 2008
Clínica	5	Se debe presentar el informe final en la semana 96 del estudio TMC114-C213 (Estudio en Fase II aleatorizado, controlado, parcialmente ciego al investigador, para estudiar la dosis respuesta de TMC114/RTV en sujetos infectados por VIH-1 pretratados con las 3 clases de antiretrovirales, seguido por un periodo abierto a la dosis recomendada de TMC114/RTV). Se debe presentar el informe final en la semana 144 del estudio TMC114-C213.	30 de Abril de 2007  Primer trimestre de 2008
Clínica	6	Se debe presentar el informe final en la semana 96 del estudio TMC114-C125 (Ensayo abierto de TMC114/RTV en sujetos infectados por VIH-1 previamente tratados). Se debe presentar el informe final en la semana 144 del estudio TMC114-C215.	31 de Diciembre de 2007  Tercer trimestre de 2008
Clínica	7	Se debe presentar el informe del corte en el segundo trimestre de 2007, del estudio TMC114-C208 (Ensayo abierto de TMC114/RTV) en sujetos infectados por VIH-1 los cuales fueron aleatorizados en los ensayos TMC114-C201, TMC114-C207 o en ensayos Fase I seleccionados por el promotor).	31 de Diciembre de 2007
Clínica	8	Se debe presentar el informe del corte en el segundo trimestre de 2007, del estudio TMC114-C209 (Estudio abierto de seguridad de TMC114 en combinación con bajas dosis de RTV y otros ARVs en sujetos infectados por VIH-1 altamente pretratados con opciones limitadas o sin opciones de tratamiento).	31 de Diciembre de 2007



Clínica	<p>9 Se debe proporcionar los datos del brazo de tratamiento con darunavir que no recibe NNRTI (TMC125) para los dos siguientes estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- informe final en la semana 24 (análisis primario) del estudio TMC125-C206 (Ensayo Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para investigar la eficacia, tolerabilidad y seguridad del TMC125 como parte de un tratamiento antiretroviral (ART) que incluye TMC114/RTV y una terapia de fondo optimizada (OBR) seleccionada por el investigador, en sujetos infectados por VIH-1 con opciones limitadas o sin opciones de tratamiento).</li> <li>- se debe presentar el informe final de la semana 24 (análisis primario) del estudio TMC125-C216 (Ensayo Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para investigar la eficacia, tolerabilidad y seguridad del TMC125 como parte de un tratamiento antiretroviral (ART) que incluye TMC114/RTV y una terapia de fondo optimizada (OBR) seleccionada por el investigador, en sujetos infectados por VIH-1 con opciones limitadas o sin opciones de tratamiento).</li> </ul>	31 de Octubre de 2007
---------	--	-----------------------

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA DE CARTÓN /ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

PREZISTA 300 mg comprimidos recubiertos con película darunavir

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de darunavir (como etanolato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene amarillo ocaso FCF (E110).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

120 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA (S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE (únicamente en el embalaje exterior)**

prezista 300 mg

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### PREZISTA - 300 mg comprimidos recubiertos con película darunavir

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es PREZISTA y para qué se utiliza
2. Antes de tomar PREZISTA
3. Cómo tomar PREZISTA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PREZISTA
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES PREZISTA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

### ¿Qué es PREZISTA?

PREZISTA es un medicamento antirretroviral usado en el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Pertenecce a un grupo de medicamentos llamado inhibidores de la proteasa. PREZISTA reduce la cantidad de VIH presente en su cuerpo. Con ello, su sistema inmunitario mejorará y disminuirá el riesgo de sufrir enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

### ¿Para qué se utiliza?

PREZISTA se usa para tratar a los adultos infectados por el VIH y que no han respondido (suficientemente) a otros fármacos antirretrovirales.

PREZISTA debe tomarse junto con una dosis baja de ritonavir y otros medicamentos contra el VIH. Su médico le expondrá la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

## 2. ANTES DE TOMAR PREZISTA

PREZISTA debe tomarse en combinación con una dosis baja de ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, es importante que lea detenidamente el prospecto que se le facilita junto con dichos medicamentos. Si tiene cualquier otra duda en relación con los medicamentos recetados, consulte a su médico o farmacéutico.

### No tome PREZISTA:

- si es **alérgico** (hipersensible) a darunavir o a cualquiera de los demás componentes de PREZISTA o a ritonavir.
- si padece **problemas graves del hígado**. Pregunte a su médico si usted no está seguro de la gravedad de su enfermedad hepática. Podría ser necesaria la realización de algunas pruebas adicionales.

### No combine PREZISTA con ninguno de los medicamentos siguientes:

- *astemizol* o *terfenadina* (tratamiento de los síntomas de alergia)
- *midazolam* o *triazolam* (tratamiento de los problemas de insomnio o ansiedad)
- *cisaprida* (tratamiento de problemas de estómago)

- *pimozida o sertindol* (tratamiento de problemas psiquiátricos)
- *alcaloides del cornezuelo del centeno* (como ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina, usados para el tratamiento del dolor de cabeza y de la jaqueca)
- *amiodarona, bepridilo, quinidina y lidocaina sistémica* (para el tratamiento de determinadas disfunciones cardíacas por ejemplo los latidos irregulares del corazón)
- *lovastatina y simvastatina* (medicamentos para reducir los niveles de colesterol)
- *rifampicina* (medicamentos utilizados para tratar ciertas infecciones como la *Tuberculosis*)
- *productos que contienen hipérico o hierba de San Juan (Hypericum perforatum)*

Si está tomando cualquiera de estos fármacos, consulte a su médico para cambiar a otro medicamento.

### **Tenga especial cuidado con PREZISTA**

PREZISTA no cura la infección por el VIH. PREZISTA no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o por la sangre. Por tanto, debe seguir tomando las precauciones adecuadas.

Las personas que toman PREZISTA pueden desarrollar otras infecciones y otras enfermedades que se asocian a la infección por el VIH. Debe mantener un contacto regular con su médico.

PREZISTA sólo ha sido usado en un número limitado de pacientes de 65 años o mayores. Si usted pertenece a este grupo de edad, por favor, hable con su médico para ver si puede usar PREZISTA.

### **Informe a su médico sobre su situación**

Asegúrese de que comprueba los siete puntos siguientes e informe a su médico en caso afirmativo.

- Informe a su médico si ha sufrido alguna **enfermedad del hígado**, incluyendo hepatitis B o C. Su médico valorará la gravedad de la enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar PREZISTA.
- Informe a su médico si tiene **diabetes**. PREZISTA, puede provocar un aumento de la concentración de azúcar en sangre.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infección**. En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas pueden aparecer síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir las infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente.
- Informe a su médico si **aprecia algún cambio de la grasa corporal**. Los pacientes tratados con combinaciones de medicamentos antirretrovirales pueden experimentar redistribución, acumulación o pérdida de la grasa corporal.
- Informe a su médico si tiene **hemofilia**. PREZISTA, puede incrementar el riesgo de hemorragia.
- Informe a su médico si es **alérgico a sulfonamidas** (por ejemplo usadas para el tratamiento de ciertas infecciones).
- Informe a su médico si advierte algún **problema óseo o muscular**. Algunos pacientes que utilizan tratamiento antirretroviral combinado pueden sufrir una osteopatía llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso). Algunos factores de riesgo de padecer esta enfermedad, entre otros, son la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el empleo de corticoesteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y un mayor índice de masa corporal. Los signos de osteonecrosis son dolor y rigidez de las articulaciones (sobre todo de la cadera, las rodillas y los hombros) y dificultad para moverse. Si advierte alguno de estos síntomas, diríjase a su médico.

### **Uso de otros medicamentos**

PREZISTA puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos **no se deben combinar** con PREZISTA. La lista puede consultarse en el apartado “No combine PREZISTA con ninguno de los medicamentos siguientes:”



En la mayoría de los casos, PREZISTA se puede combinar con medicamentos contra el VIH que pertenecen a otras clases (p.ej. ITINs [inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos], ITINNs [inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos] y IFs [inhibidores de fusión]). No se ha probado PREZISTA con ritonavir con todos los inhibidores de la proteasa (IP). Por lo tanto, si usted toma otros medicamentos anti-VIH informe siempre a su médico y siga cuidadosamente sus instrucciones sobre qué medicamentos se pueden combinar.

Los productos siguientes pueden reducir la eficacia de PREZISTA. Informe a su médico si toma:

- *fenobarbital, difenilhidantoína, carbamazepina* (medicamentos anticonvulsivos)
- *dexametasona* (esteroides)

PREZISTA también puede influir sobre los efectos de otros medicamentos. Informe a su médico si toma:

- *felodipino, nifedipino, nicardipino* (medicinas para trastornos del corazón) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver aumentados.
- *warfarina* (medicamentos para reducir la coagulación de la sangre) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver alterados; su médico puede que le haga análisis de sangre.
- anticonceptivos hormonales y tratamientos hormonales de sustitución. PREZISTA puede reducir su eficacia. Para el control de la natalidad deberá combinar los anticonceptivos hormonales con otros métodos de reducción de natalidad, como los preservativos.
- *pravastatina, atorvastatina* (medicamentos para reducir el colesterol de la sangre). Puede haber un mayor riesgo de lesiones musculares. Su médico determinará qué tratamiento, para reducir el colesterol, le conviene más según sus circunstancias personales.
- *ciclosporina, tacrolimus, sirolimus* (medicamentos para el sistema inmunitario) porque los efectos terapéuticos o adversos de estos medicamentos se pueden ver aumentados. Su médico podría hacerle algunos análisis adicionales.
- *fluticasona propionato* (medicamentos contra el asma). Únicamente podrá administrarse tras evaluación médica y bajo vigilancia exhaustiva de su médico, para controlar la aparición de efectos secundarios de los corticoesteroides.

En ciertos casos, será necesario modificar la dosis de algunos medicamentos ya que al combinarse pueden verse afectados los efectos terapéuticos o adversos de éstos o de PREZISTA.

Informe a su médico si toma:

- *digoxina* (medicamentos para el tratamiento de ciertos trastornos cardíacos)
- *ketoconazol, itraconazol, clotrimazol* (medicamentos contra los hongos) Voriconazol sólo puede administrarse tras una evaluación médica.
- *rifabutina* (medicamentos contra infecciones bacterianas)
- *sildenafil, vardenafilo, tadalafilo* (medicamentos para la disfunción eréctil)
- *claritromicina* (antibióticos)
- *paroxetina, sertralina* (medicamentos para tratar la depresión y la ansiedad)
- *metadona*

### **Toma de PREZISTA con los alimentos y bebidas**

Ver sección 3 “Cómo tomar PREZISTA con alimentos y bebidas”.

### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada o está dando el pecho a su bebé. Las madres embarazadas o en periodo de lactancia, no deberían tomar PREZISTA a menos que su médico se lo indique específicamente. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den de amamantar a sus hijos ya que existe la posibilidad, a través de la leche, de que los hijos lleguen a ser infectados por el VIH.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

No maneje herramientas o máquinas ni conduzca si sufre mareos después de tomar PREZISTA.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de PREZISTA**

Los comprimidos de PREZISTA contienen amarillo ocaso FCF (E110), que puede producir reacciones de tipo alérgico.

### **3. CÓMO TOMAR PREZISTA**

Siga exactamente las instrucciones de administración de PREZISTA indicadas por su médico.

Consulte a su médico si tiene dudas.

No deje de tomar PREZISTA sin consultar antes a su médico aunque se sienta mejor.

PREZISTA no se debe utilizar en niños y adolescentes, ya que no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años.

#### **Instrucciones**

- La dosis normal de PREZISTA es dos comprimidos dos veces al día.
- Tome PREZISTA siempre junto con ritonavir. PREZISTA no actúa adecuadamente sin ritonavir.
- Por la mañana, tome dos comprimidos de 300 miligramos de PREZISTA junto con 100 miligramos de ritonavir.
- Por la noche, tome dos comprimidos de 300 miligramos de PREZISTA junto con 100 miligramos de ritonavir.
- Tome PREZISTA con alimentos. PREZISTA no actúa adecuadamente sin alimentos. El tipo de alimento no es importante.
- Trague los comprimidos con una bebida, que puede ser agua o leche.

#### **Extracción del tapón resistente a los niños**



El frasco de plástico tiene un cierre de seguridad resistente a niños y se abre de la forma siguiente:

- Empuje el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo contra el sentido de las agujas del reloj.
- Saque el tapón.

#### **Si toma más PREZISTA del que debiera**

Informe inmediatamente a su médico o a su farmacéutico.

#### **Si olvidó tomar PREZISTA**

Si se da cuenta en las **6 horas siguientes**, tome los comprimidos inmediatamente. Siempre con ritonavir y con alimento. Si se da cuenta **después de 6 horas**, omita esa toma y haga la siguiente de la forma acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **No deje de tomar PREZISTA sin hablar antes con su médico**

El tratamiento contra el VIH puede aumentar su sensación de bienestar. Incluso aunque se sienta mejor, no deje de tomar PREZISTA. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, PREZISTA puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento de la infección por el VIH, no siempre es fácil reconocer los efectos secundarios que se deben a PREZISTA, los causados por otros medicamentos o los debidos a la propia infección por el VIH.

Efectos secundarios frecuentes (al menos de 1 de cada 100 pacientes):

- vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, indigestión, pérdida de apetito
- dolor de cabeza, mareos, falta o pérdida de fuerza, cansancio, somnolencia
- aumento de un tipo de lípidos sanguíneos
- erupción cutánea, que suele ser moderada. La erupción cutánea también puede ser síntoma de una rara situación de gravedad. Por lo tanto, debe dirigirse a su médico si la padece. Él le explicará cómo tratar los síntomas o si debe dejar de tomar PREZISTA

Efectos secundarios poco frecuentes (al menos de 1 de cada 1.000 pacientes):

- infarto de miocardio, anomalías en el electrocardiograma, taquicardia, dilatación de la cámara del corazón
- sensación de adormecimiento, comezón o dolor en las manos o los pies, pérdida de sensibilidad en la piel, trastornos de la memoria, hormigueos, somnolencia, ictus leve, problemas de concentración, desmayos
- dificultad para mantener el equilibrio
- dificultad respiratoria, tos e hipo
- boca seca, salivación excesiva, úlceras en la lengua
- insuficiencia renal, micciones dolorosas, frecuentes o excesivas, a veces con demasiada eliminación de proteínas, cálculos renales, disfunción renal
- pérdida de grasa subcutánea, inflamación de la piel, sudores nocturnos, alopecia, eczema, sudoración excesiva, inflamación de los folículos pilosos, sequedad de la piel, prurito, sequedad de los ojos, inflamación facial, urticaria
- dolores articulares, dolores en las extremidades, dolores musculares o calambres, osteoporosis
- diabetes, pérdida del apetito, sed excesiva, alteraciones corporales por la redistribución de la grasa, aumento de peso, obesidad, disminución de la actividad del tiroides
- hipertensión, sofocos
- fiebre, hinchazón de las extremidades inferiores por la retención de líquidos, escalofríos
- desarrollo excesivo de las glándulas mamarias en los varones, disfunción eréctil.
- ansiedad, sensación de confusión o desorientación, irritabilidad, alteraciones del estado de ánimo, pesadillas
- alteraciones de algunos valores de las células o de la bioquímica de la sangre. Éstos pueden detectarse en los análisis de sangre. El médico le explicará en qué consisten. Algunos ejemplos son: reducción de la cantidad de glóbulos blancos, reducción de la cantidad de plaquetas, aumento de los niveles de colesterol, aumento de los niveles de lípidos, reducción de las concentraciones de sodio

Algunos efectos adversos son típicos de los medicamentos contra el VIH que pertenecen a la misma familia que PREZISTA. Estos son:

- elevación del azúcar de la sangre y empeoramiento de la diabetes.
- dolores musculares o debilidad. En raras ocasiones, estos trastornos musculares pueden ser graves.
- cambios de la forma del cuerpo debidos a la redistribución de la grasa. Pueden consistir en pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara, aumento de la grasa del abdomen (vientre) y otros órganos internos, aumento de tamaño de las mamas y depósitos de grasa en la nuca (joroba de búfalo). En la actualidad no se conocen ni la causa ni los efectos a largo plazo para la salud de estos fenómenos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE PREZISTA**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice PREZISTA después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el frasco, después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

PREZISTA no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de PREZISTA

- El principio activo es darunavir. Cada comprimido recubierto contiene 300 mg de darunavir como etanolato.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, crospovidona y estearato de magnesio. El revestimiento contiene poli(vinil alcohol) – parcialmente hidrolizado, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), talco y amarillo ocaso FCF (E110).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimido ovalado de color naranja marcado con TMC114 en un lado y 300MG en el otro lado. 120 comprimidos en frasco de plástico.

### Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Bélgica

### Fabricante

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Italia

Pueden solicitar mas información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### België/Belgique/Belgien

TIBOTEC, een divisie van, une division de, eine Division der JANSSEN-CILAG NV/SA  
Roderveldlaan 1  
B-2600 Berchem  
Tél/Tel: +32 3 280 54 11

### Luxembourg/Luxemburg

TIBOTEC, une division de, eine Division der JANSSEN-CILAG NV/SA  
Roderveldlaan 1  
B-2600 Berchem  
Belgique/Belgien  
Tél: +32 3 280 54 11

### България

Представителство на TIBOTEC, дивизия на Johnson & Johnson, d.o.o.  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1715  
Тел.: +359 2 976 94 00

### Magyarország

TIBOTEC, JANSSEN-CILAG Kft. divíziója  
H-2045 Törökbálint, Tó Park  
Tel: +36 23 513 800

### Česká republika

TIBOTEC, divize JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 222

### Malta

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, New Street off Valetta Road  
MT-Luqa LQA 06  
Tel: +356 25402600 - 10

**Danmark**

TIBOTEC, en division af JANSSEN-CILAG A/S  
Hammerbakken 19  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Raiffeisenstr. 8  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-0

**Eesti**

TIBOTEC, JANSSEN-CILAG Polska Sp z o.o.  
Eesti filiaal  
Weizenbergi 20b  
EE-10150 Tallinn  
Tel: +372 626 6500

**Ελλάδα**

TIBOTEC, τμήμα της JANSSEN-CILAG  
Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 61 40 061

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A. división TIBOTEC  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
Campo de las Naciones  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

TIBOTEC, une division de JANSSEN-CILAG  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

**Ireland**

TIBOTEC, a division of JANSSEN-CILAG Ltd.  
Saunderton High Wycombe  
Buckinghamshire HP14 4HJ - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

TIBOTEC, deild hjá JANSSEN-CILAG  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Nederland**

TIBOTEC, een divisie van JANSSEN-CILAG  
B.V.  
Postbus 90240  
NL-5000 LT Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

TIBOTEC, en divisjon av JANSSEN-CILAG AS  
Hoffsveien 1D  
N-0275 Oslo  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

TIBOTEC, eine Division von JANSSEN-CILAG  
Pharma GmbH  
Pfarrgasse 75  
A-1232 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

TIBOTEC, oddział JANSSEN-CILAG Polska  
Sp. z o.o. ul. Szyszkowa 20  
PL-02-285 Warszawa  
Tel: +48 22 668 01 50

**Portugal**

TIBOTEC, uma divisão da JANSSEN-CILAG  
FARMACÊUTICA, LDA.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

TIBOTEC, subsidiară a Janssen-Cilag, Johnson &  
Johnson d.o.o.  
Sipotul Fantanilor no. 8, Sect. 1  
010 157 București  
Tel: +40 21 312 1169

**Slovenija**

TIBOTEC za Janssen-Cilag, del  
Johnson&Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

TIBOTEC, divízia Johnson & Johnson s.r.o.  
Plynárenská 7/B  
SK-824 78 Bratislava  
Tel: +421 233 552 600

**Italia**

TIBOTEC, una divisione di JANSSEN-CILAG  
SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
7 Ανδροκλέους  
CY-1060 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

TIBOTEC, JANSSEN-CILAG Polska  
Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Baznīcas iela 20/22  
Rīga, LV-1010  
Tel: +371 7039805

**Lietuva**

UAB “Johnson & Johnson”  
Šeimyniškių g. 1A  
LT-09312 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Suomi/Finland**

TIBOTEC  
JANSSEN-CILAG OY  
Metsänneidonkuja/Skogsjungfrugränden 8  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 9 4155 5300

**Sverige**

TIBOTEC, en division inom JANSSEN-CILAG  
AB  
Box 7073  
S-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

TIBOTEC, a division of JANSSEN-CILAG Ltd.  
Saunderton High Wycombe  
Buckinghamshire HP14 4HJ - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Este prospecto fue aprobado en xxx 2006.**

Este medicamento se ha autorizado con una “aprobación condicional”.  
Esta modalidad de aprobación significa que se espera mas información de este medicamento.  
La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la nueva información del medicamento y este Prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.