

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 800 mg de darunavir (como etanolato) y 150 mg de cobicistat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido ovalado de color rosa de 23 mm x 11,5 mm, grabado con “800” en una cara y “TG” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

REZOLSTA está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante, que pesen al menos 40 kg).

El análisis genotípico debe guiar el uso de REZOLSTA (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

El régimen posológico recomendado en adultos y adolescentes de 12 años en adelante, que pesen al menos 40 kg, es un comprimido una vez al día tomado con alimentos.

Pacientes sin TAR previo (naïve)

El régimen posológico recomendado es de un comprimido recubierto con película de REZOLSTA una vez al día tomado con alimentos.

Pacientes con TAR previo

Se puede administrar un comprimido recubierto con película de REZOLSTA una vez al día tomado con alimentos en pacientes con exposición previa a medicamentos antirretrovirales, pero sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)* y que tengan un ARN del VIH-1 en plasma < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l (ver sección 4.1).

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

No es adecuado utilizar REZOLSTA en todos los demás pacientes con TAR previo o que no dispongan de un análisis genotípico para el VIH-1, debiendo usar en su lugar algún otro tratamiento antirretroviral. En la ficha técnica de otros medicamentos antirretrovirales puede consultar información sobre la posología.

Recomendación sobre dosis omitidas

Si se omite una dosis de REZOLSTA y no han transcurrido 12 horas desde la hora en que suele tomarse, se indicará a los pacientes que tomen la dosis prescrita de REZOLSTA con alimentos lo antes posible. En el caso de que hayan transcurrido 12 horas o más, el paciente no debe tomar la dosis omitida, sino la dosis siguiente a la hora habitual.

Si un paciente vomita en las 4 horas posteriores a la toma del medicamento, debe tomar otra dosis de REZOLSTA con alimentos lo antes posible. Si un paciente vomita cuando han transcurrido más de 4 horas desde que tomó el medicamento, no es necesario que tome otra dosis de REZOLSTA hasta la siguiente hora de administración prevista habitual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos actualmente disponibles en esta población son limitados, por lo que se recomienda precaución cuando se administre REZOLSTA a pacientes mayores de 65 años (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos sobre el uso de REZOLSTA en pacientes con insuficiencia hepática.

Darunavir y cobicistat son metabolizados por el sistema hepático. Diferentes ensayos de darunavir/ritonavir y cobicistat sugieren que no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh); no obstante, REZOLSTA se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

No se dispone de datos sobre el uso de darunavir o cobicistat en pacientes con insuficiencia hepática grave. La insuficiencia hepática grave puede ocasionar un aumento de la exposición a darunavir y/o cobicistat y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por consiguiente, REZOLSTA no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Se ha demostrado que cobicistat reduce el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. REZOLSTA no se debe iniciar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min, si alguno de los medicamentos administrados conjuntamente (p. ej., emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato, fosfato o succinato), o adefovir dipivoxil) requiere ajuste de dosis basado en el aclaramiento de creatinina (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Teniendo en cuenta que la eliminación renal de cobicistat y darunavir es muy limitada, no se precisan precauciones especiales ni ajuste de la dosis de REZOLSTA en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado el tratamiento con darunavir, cobicistat, o la combinación de ambos en pacientes sometidos a diálisis, y por lo tanto no se puede hacer ninguna recomendación para estos pacientes (ver sección 5.2).

Para más información consulte la ficha técnica de cobicistat.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REZOLSTA en pacientes pediátricos de 3 a 11 años de edad, o que pesen menos de 40 kg (ver secciones 4.4 y 5.3). No se dispone de datos. REZOLSTA no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad por motivos de seguridad (ver secciones 4.4 y 5.3).

Embarazo y posparto

El tratamiento con REZOLSTA durante el embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir (ver secciones 4.4 y 5.2). Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con REZOLSTA durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con REZOLSTA se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Darunavir/ritonavir se pueden considerar como una alternativa.

Forma de administración

Vía oral

Para asegurar la administración de la dosis completa tanto de darunavir como de cobicistat, el comprimido se debe tragar entero. Para aquellos pacientes que no pueden tragar el comprimido entero, REZOLSTA se puede partir en dos trozos usando un cortador de comprimidos y la dosis entera se debe tomar inmediatamente después de cortar.

Se indicará a los pacientes que tomen REZOLSTA dentro de los 30 minutos después de terminar una comida (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

La administración conjunta con inductores potentes del CYP3A como los medicamentos mencionados a continuación, debido a la posible pérdida de efecto terapéutico (ver sección 4.5):

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- rifampicina
- lopinavir/ritonavir
- Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*).

La administración conjunta con medicamentos tales como los mencionados a continuación por la posibilidad de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5):

- alfuzosina
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- colchicina, cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver sección 4.5)
- rifampicina
- derivados ergotamínicos (p. ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol (ver sección 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam administrado por vía oral (ver precauciones con la administración parenteral de midazolam, ver sección 4.5)
- sildenafil - cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, avanafil
- simvastatina, lovastatina y lomitapida (ver sección 4.5)
- ticagrelor.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda una evaluación periódica de la respuesta virológica. En los pacientes con ausencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Darunavir se une principalmente a la glucoproteína ácida α_1 . Esta unión a las proteínas es dependiente de la concentración, lo que es indicativo de saturación de la unión. Por consiguiente, no se puede descartar un desplazamiento de las proteínas de los fármacos que presentan una unión elevada a la glucoproteína ácida α_1 (ver sección 4.5).

Pacientes con TAR previo

REZOLSTA no se debe utilizar en pacientes tratados previamente con una o más mutaciones asociadas a darunavir (DRV-RAMs) o un ARN del VIH-1 ≥ 100.000 copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+ < 100 células $\times 10^6/l$ (ver sección 4.2).

No se han estudiado combinaciones con regímenes de base optimizados (TBOs) distintos de ≥ 2 ITIANs en esta población. Se dispone de datos limitados en pacientes con subtipos del VIH-1 distintos del B (ver sección 5.1).

Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg durante el segundo y tercer trimestre de embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir, con un descenso de aproximadamente el 90 % de los niveles de C_{min} (ver sección 5.2). Al reducirse los niveles de cobicistat, la potenciación puede no ser suficiente. La sustancial reducción de la exposición a darunavir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión maternofamiliar de la infección por el VIH. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con REZOLSTA durante el embarazo y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con REZOLSTA se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.2 y 4.6). Darunavir administrado con dosis bajas de ritonavir se puede considerar como una alternativa.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre el uso de REZOLSTA en pacientes de 65 años o más, por lo que se debe administrar con precaución debido a la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes, o utilizar otros tratamientos (ver secciones 4.2 y 5.2).

Erupciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir ($N = 3.063$), se han notificado en el 0,4 % de los pacientes, erupciones cutáneas graves, que pueden acompañarse de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas. Se han comunicado en raras ocasiones casos de DRESS (Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia) y síndrome de Stevens-Johnson ($< 0,1$ %), y durante la experiencia poscomercialización se han comunicado necrolisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda. La administración de REZOLSTA se debe suspender inmediatamente si aparecen signos o síntomas de erupción cutánea grave. Estas reacciones pueden consistir, entre otras, en erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, cansancio, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

La erupción fue más frecuente en los pacientes tratados previamente que recibieron regímenes con darunavir/ritonavir + raltegravir en comparación con los pacientes que recibieron darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir (ver sección 4.8).

Alergia a las sulfamidas

Darunavir contiene un grupo sulfamida. REZOLSTA se debe utilizar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Hepatotoxicidad

Se ha comunicado hepatitis inducida por fármacos (p. ej., hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con darunavir/ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico (N = 3.063), se notificó hepatitis en el 0,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado con darunavir/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis B o C activa crónica, tienen un mayor riesgo de presentar alteraciones de la función hepática, incluidas reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante contra la hepatitis B o C, consultar la información del producto relevante para estos fármacos.

Se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas antes de iniciar el tratamiento con REZOLSTA y vigilar a los pacientes durante su administración. Se debe considerar la necesidad de controles más frecuentes de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes con elevación de las transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con REZOLSTA.

Si hay indicios de aparición o empeoramiento de una disfunción hepática (incluyendo elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas y/o síntomas como cansancio, anorexia, náuseas, ictericia, coloración oscura de la orina, dolor a la palpación del hígado, hepatomegalia) en pacientes que estén tomando REZOLSTA, se debe considerar rápidamente la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de REZOLSTA, darunavir, o cobicistat en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes graves. Por consiguiente, REZOLSTA está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir libre, REZOLSTA se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

Se ha demostrado que cobicistat reduce el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. Este efecto en la creatinina sérica, que produce un descenso del aclaramiento de la creatinina estimada, se debe tener en cuenta cuando se administre REZOLSTA a pacientes en los que se use el aclaramiento estimado de creatinina para guiar algunos aspectos de su tratamiento clínico, como el ajuste de dosis de otros medicamentos administrados simultáneamente. Para más información consulte la ficha técnica de cobicistat.

REZOLSTA no se debe iniciar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min cuando se administra conjuntamente con uno o más medicamentos que requieren ajustes de la dosis en base al aclaramiento de creatinina (p. ej., emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato, fosfato o succinato) o adefovir dipivoxil) (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

No es necesario adoptar precauciones especiales ni ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Tanto darunavir como cobicistat presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que sean eliminados de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Actualmente no hay datos suficientes para determinar si la administración conjunta de tenofovir disoproxil y cobicistat se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas renales en comparación con otros regímenes que contengan tenofovir disoproxil sin cobicistat.

Pacientes hemofílicos

Se ha descrito un aumento de la frecuencia de hemorragias, incluidos hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en pacientes con hemofilia A y B tratados con IP del VIH. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos

descritos, la administración de IP del VIH se había mantenido o reanudado después de haberse interrumpido. Se ha sugerido una relación causal, aunque el mecanismo de acción no se ha aclarado. Así pues, se debe informar a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de una mayor tendencia a las hemorragias.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (lo que comprende el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave y mayor índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a un tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se aconsejará a los pacientes que soliciten asesoramiento médico en caso de presentar molestias y dolor articular, rigidez articular o dificultades de movimiento.

Síndrome inflamatorio de reactivación inmune (SIRI)

En los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocida como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario. Asimismo, se ha observado reactivación del herpes simple y el herpes zóster en ensayos clínicos con darunavir administrado junto con ritonavir en dosis bajas.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

Interacciones con otros medicamentos

Se han comunicado interacciones potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A y glucoproteína-P (ver sección 4.5).

REZOLSTA no se debe usar en combinación con ningún otro antirretroviral que requiera potenciación farmacológica, puesto que no se han establecido recomendaciones posológicas para esa combinación. REZOLSTA no se debe usar conjuntamente con productos que contengan ritonavir o regímenes que contengan ritonavir o cobicistat.

Al contrario que ritonavir, cobicistat no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Si es necesario cambiar de ritonavir como potenciador farmacológico a cobicistat, se recomienda precaución durante las primeras dos semanas de tratamiento con REZOLSTA, especialmente si se han reducido o ajustado las dosis de algún medicamento administrado conjuntamente durante el uso de ritonavir como potenciador farmacológico.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de REZOLSTA en pacientes pediátricos (de 3 a 11 años de edad). REZOLSTA no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad (ver secciones 4.2 y 5.3).

REZOLSTA contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

REZOLSTA contiene darunavir y cobicistat, por lo que las interacciones que se han identificado con darunavir (en combinación con cobicistat o con ritonavir en dosis bajas) o con cobicistat determinan las interacciones que pueden ocurrir con REZOLSTA. Los estudios de interacciones con darunavir/cobicistat, con darunavir/ritonavir y con cobicistat se han realizado sólo en adultos.

Medicamentos que se pueden ver afectados por darunavir/cobicistat

Darunavir es un inhibidor de CYP3A, un inhibidor débil de CYP2D6 y un inhibidor de gp-P. Cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo de CYP3A, y un inhibidor débil de CYP2D6. Cobicistat inhibe los transportadores de la glicoproteína-p (gp-P), BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. No se espera que cobicistat inhiba al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. No se espera que cobicistat induzca al CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, o gp-P (MDR1).

La administración conjunta de darunavir/cobicistat con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía CYP3A o transportados por gp-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3 puede producir un incremento de la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y aparición de reacciones adversas (ver sección 4.3 o tabla más abajo).

REZOLSTA no se debe combinar con medicamentos altamente dependientes de CYP3A para su aclaramiento y cuyo aumento de la exposición sistémica se asocia a acontecimientos graves y/o potencialmente mortales (margen terapéutico estrecho).

La administración conjunta de REZOLSTA con fármacos que tienen metabolito(s) activo(s) formados por el CYP3A puede provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de estos metabolito(s) activo(s), lo que potencialmente puede provocar la pérdida de su efecto terapéutico. Estas interacciones se describen más adelante en la tabla de Interacciones.

Medicamentos que afectan a la exposición a darunavir/cobicistat

Darunavir y cobicistat son metabolizados por CYP3A. Los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A pueden aumentar la eliminación de darunavir y cobicistat, reduciendo con ello las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat (p. ej., efavirenz, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Hierba de San Juan o Hipérico) (ver sección 4.3 y la siguiente tabla de interacciones).

La administración conjunta de REZOLSTA y otros medicamentos que inhiben la CYP3A puede reducir la eliminación de darunavir y cobicistat y aumentar con ello las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat (p. ej., antimicóticos azólicos como clotrimazol). Estas interacciones se describen en la siguiente tabla de interacciones.

REZOLSTA no se debe utilizar conjuntamente con productos o regímenes que contengan ritonavir o cobicistat. REZOLSTA no se debe usar en combinación con sus componentes individuales (darunavir o cobicistat). REZOLSTA no se debe usar en combinación con ningún otro antirretroviral que requiera

potenciación farmacológica, puesto que no se han establecido las recomendaciones posológicas para esa combinación.

Tabla de interacciones

En la siguiente tabla se muestran las interacciones esperadas entre REZOLSTA y los medicamentos antirretrovirales y otros medicamentos no antirretrovirales y se basan en las interacciones identificadas con darunavir/ritonavir, con darunavir/cobicistat y con cobicistat.

El perfil de interacción de darunavir depende de si ritonavir o cobicistat se utiliza como potenciador farmacocinético, por lo tanto, hay diferentes recomendaciones a la hora de utilizar darunavir con medicación concomitante. En la tabla siguiente se especifica cuando las recomendaciones para REZOLSTA difieren de aquellas en donde darunavir está potenciado con dosis bajas de ritonavir. Consulte la ficha técnica de PREZISTA para más información.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamentosas no es completa y por lo tanto, se debe consultar en la ficha técnica de cada medicamento que se coadministre con REZOLSTA la información relativa a la vía de metabolismo, a los mecanismos de interacción, potenciales riesgos, y acciones específicas que se deben llevar a cabo en relación con la administración conjunta.

INTERACCIONES Y RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Ejemplos de medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones sobre la administración conjunta
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH		
<i>Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa</i>		
Dolutegravir	Basándose en consideraciones teóricas, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de REZOLSTA.	La combinación de REZOLSTA y dolutegravir se puede utilizar sin ajuste de dosis.
Raltegravir	Algunos ensayos clínicos sugieren que raltegravir puede causar una modesta disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir.	En la actualidad, el efecto de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente relevante; REZOLSTA y raltegravir se pueden usar sin ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos/nucleotídicos (ITIANs) del VIH</i>		
Didanosina 400 mg una vez al día	Basándose en consideraciones teóricas, no se espera una interacción mecanística.	La combinación de REZOLSTA y didanosina se puede utilizar sin ajuste de dosis. Cuando didanosina se administra junto con REZOLSTA, didanosina se debe administrar con el estómago vacío 1 hora antes o 2 horas después de REZOLSTA (que se administra con alimentos).
Tenofovir disoproxil* *el estudio se realizó con tenofovir disoproxil fumarato	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir. (inhibición de la glucoproteína-P)	La combinación de REZOLSTA y tenofovir disoproxil se puede utilizar sin ajuste de dosis. La vigilancia de la función renal puede estar indicada cuando se combine REZOLSTA con tenofovir disoproxil, especialmente en pacientes con enfermedades sistémicas o nefropatías subyacentes o en los que tomen fármacos nefrotóxicos.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día cuando se utiliza con REZOLSTA.

Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	Teniendo en cuenta las diferentes vías de eliminación de los otros ITIANs (es decir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina) que se excretan principalmente por vía renal, y de abacavir, cuyo metabolismo no está mediado por CYP, no se esperan interacciones entre esos medicamentos y REZOLSTA.	La combinación de REZOLSTA y esos ITIANs se puede utilizar sin ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos/nucleotídicos (ITINANs) del VIH</i>		
Efavirenz	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que efavirenz reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A)	No se recomienda la administración conjunta de REZOLSTA y efavirenz. Esta recomendación es diferente para darunavir potenciado con ritonavir. Consulte la ficha técnica de darunavir para más detalles.
Etravirina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que etravirina reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A)	No se recomienda la administración conjunta de REZOLSTA y etravirina. Esta recomendación es diferente para darunavir potenciado con ritonavir. Consulte la ficha técnica de darunavir para más detalles.
Nevirapina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que nevirapina reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat (inducción de CYP3A). Se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de nevirapina. (inhibición de CYP3A)	No se recomienda la administración conjunta de REZOLSTA y nevirapina. Esta recomendación es diferente para darunavir potenciado con ritonavir. Consulte la ficha técnica de darunavir para más detalles.
Rilpivirina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta de REZOLSTA y rilpivirina se puede usar sin ajuste de dosis, ya que el aumento esperado de las concentraciones de rilpivirina no se considera clínicamente relevante.
ANTAGONISTA DE CCR5		
Maraviroc 150 mg dos veces al día	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de maraviroc. (inhibición de CYP3A)	La dosis recomendada de maraviroc es de 150 mg dos veces al día cuando se administra con REZOLSTA. Para información más detallada, consulte la ficha técnica de maraviroc.
ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTOR		
Alfuzosina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta de REZOLSTA con alfuzosina está contraindicada (ver sección 4.3).
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de alfentanilo.	El uso concomitante con REZOLSTA puede necesitar bajar la dosis de alfentanilo y requiere un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión respiratoria prolongada o retardada.
ANTIÁCIDOS		
Aluminio/magnesio hidróxido Carbonato cálcico	Basándose en consideraciones teóricas, no se espera una interacción mecánica.	La combinación de REZOLSTA y antiácidos se puede utilizar sin ajuste de dosis.

ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos. (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6)	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda controlar la concentración terapéutica de estos antiarrítmicos cuando se administren simultáneamente con REZOLSTA. La administración conjunta de amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, o ranolazina, y REZOLSTA está contraindicada (ver sección 4.3).
Digoxina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de digoxina. (inhibición de la glucoproteína-P)	Se recomienda administrar la dosis más pequeña posible de digoxina inicialmente a los pacientes que estén recibiendo REZOLSTA. La dosis de digoxina se ajustará con precaución para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa la situación clínica general del sujeto.
ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que claritromicina aumente las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inhibición de CYP3A) Las concentraciones de claritromicina pueden aumentar tras la administración conjunta de REZOLSTA. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda precaución cuando se combine claritromicina con REZOLSTA. En pacientes con insuficiencia renal, se debe consultar la dosis recomendada en la ficha técnica de la claritromicina.
ANTICOAGULANTES/INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN DE PLAQUETAS		
Apixabán Rivaroxabán	Basándose en consideraciones teóricas, la administración conjunta de REZOLSTA y estos anticoagulantes puede aumentar las concentraciones del anticoagulante. (inhibición de CYP3A y/o glucoproteína-P).	No se recomienda la administración conjunta de REZOLSTA con un anticoagulante oral directo (ACOD) que es metabolizado por CYP3A4 y transportado por gp-P, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Dabigatrán etexilato Edoxabán	dabigatrán etexilato (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dosis única:</u> dabigatrán AUC ↑ 164% dabigatrán C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día:</u> dabigatrán AUC ↑ 88% dabigatrán C _{max} ↑ 99%	Se requiere monitorización clínica y reducción de la dosis cuando se administra junto con REZOLSTA un ACOD transportado por la gp-P pero no metabolizado por el CYP3A4, incluido dabigatrán etexilato y edoxabán.
Ticagrelor	Basándose en consideraciones teóricas, la administración conjunta de REZOLSTA y ticagrelor puede aumentar las concentraciones de ticagrelor. (inhibición de CYP3A y/o glucoproteína-P).	La administración conjunta de REZOLSTA ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3).
Clopidogrel	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la administración conjunta de REZOLSTA con clopidogrel disminuya las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.	No se recomienda la administración conjunta de REZOLSTA con clopidogrel. Se recomienda utilizar otros agentes antiplaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (p. ej., prasugrel) (ver sección 4.3).
Warfarina	Basándose en consideraciones teóricas, REZOLSTA puede alterar las concentraciones plasmáticas de warfarina.	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (CIN) cuando warfarina se administre en combinación con REZOLSTA.
ANTIPILEPÉPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que estos antiepilépticos reduzcan las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A)	La administración conjunta de REZOLSTA y estos antiepilépticos está contraindicada (ver sección 4.3).
Clonazepam	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre REZOLSTA junto con clonazepam.
ANTIDEPRESIVOS		
Medicamentos a base de plantas Hierba de San Juan o Hipérico	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la hierba de San Juan o Hipérico disminuya las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A)	La administración conjunta de Hierba de San Juan o Hipérico y REZOLSTA está contraindicada (ver sección 4.3).

Paroxetina Sertralina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A) Sin embargo, hay datos previos de darunavir potenciado con ritonavir que muestran una reducción en las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (mecanismo desconocido); el retraso puede ser específico a ritonavir.	Se recomienda una vigilancia clínica cuando estos antidepresivos se utilicen junto con REZOLSTA y puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis de los antidepresivos.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	Basándose en las consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	
ANTIABIÓTICOS		
Metformina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de metformina. (inhibición de MATE1)	Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes y el ajuste de la dosis de metformina en pacientes que estén tomando REZOLSTA.
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con REZOLSTA está contraindicada.
ANTIMICÓTICOS		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos antimicóticos, y estos antimicóticos puedan aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inhibición de CYP3A y/o inhibición de gp-P)	Se recomienda precaución y vigilancia médica. En caso de que sea necesaria su administración conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe superar 200 mg.
Voriconazol	Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir cuando se administre junto con REZOLSTA.	El voriconazol no se debe combinar con REZOLSTA salvo que la evaluación de la relación entre beneficio y riesgo justifique el uso de voriconazol.
MEDICAMENTOS ANTIGOTOSOS		
Colchicina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de colchicina. (inhibición de CYP3A y/o glucoproteína-P)	Se recomienda reducir la dosis de colchicina o interrumpir el tratamiento con colchicina en los pacientes con una función renal o hepática normal si el tratamiento con REZOLSTA es necesario. La combinación de colchicina y REZOLSTA está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.3).
ANTIMALÁRICOS		
Artemeter/ Lumefantrina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de lumefantrina. (inhibición de CYP3A)	REZOLSTA y artemeter/lumefantrina se pueden usar sin ajuste de dosis; sin embargo, la combinación se debe usar con precaución, ya que aumenta la exposición a lumefantrina.

ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la rifampicina reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A)	La combinación de rifampicina y REZOLSTA está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que estos antimicobacterianos reduzcan las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A)	<p>No se recomienda la administración conjunta de REZOLSTA y rifabutina y rifapentina. Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana los días fijados (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). Se necesita aumentar la vigilancia por si aparecen reacciones adversas asociadas a rifabutina, como neutropenia y uveitis, debido al aumento esperado de la exposición a rifabutina. No se ha estudiado una reducción mayor de la dosis de rifabutina. Se debe tener en cuenta que la administración de dos dosis semanales de 150 mg puede no proporcionar una exposición óptima a rifabutina, con el consiguiente riesgo de resistencia a la rifamicina y fracaso del tratamiento. Se debe tener en consideración la recomendación oficial sobre el adecuado tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH.</p> <p>Esta recomendación es diferente a la de darunavir potenciado con ritonavir. Consulte la ficha técnica de darunavir para más información.</p>
ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)	<p>Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que REZOLSTA, con la consiguiente posibilidad de que aumenten los acontecimientos adversos generalmente asociados a estos medicamentos.</p> <p>Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos medicamentos con REZOLSTA.</p>
Everólimus Irinotecán		No se recomienda el uso concomitante de everólimus o irinotecán y REZOLSTA.

ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Perfenazina Risperidona Tioridazina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos neurolépticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o gp-P)	Se recomienda la vigilancia médica del paciente cuando se administre conjuntamente REZOLSTA y perfenazina, risperidona o tioridazina. Se considerará la reducción de la dosis de estos neurolépticos cuando se administren conjuntamente con REZOLSTA.
Lurasidona Pimozida Sertindol Quetiapina		La combinación de lurasidona, pimozina, quetiapina o sertindol y REZOLSTA está contraindicada (ver sección 4.3).
β-BLOQUEANTES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos betabloqueantes. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda la vigilancia médica del paciente cuando se administre conjuntamente REZOLSTA y betabloqueantes y se debe considerar una dosis menor del betabloqueante.
ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL CALCIO		
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos antagonistas de los canales del calcio. (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6)	Se recomienda la vigilancia médica del paciente por si presenta efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran en combinación con REZOLSTA.
CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos corticosteroides. (inhibición de CYP3A)	El uso concomitante de REZOLSTA y corticosteroides (todas las vías de administración) que se metabolizan por CYP3A puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona particularmente para un uso a largo plazo.
Dexametasona (sistémica)	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la dexametasona (sistémica) reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A)	La dexametasona sistémica se debe usar con precaución cuando se administre en combinación con REZOLSTA.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentán	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que bosentán reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A) Se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de bosentán. (inhibición de CYP3A)	No se recomienda la administración simultánea de REZOLSTA y bosentán.
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA- CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)		
<i>Inhibidores de NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Basándose en consideraciones teóricas, REZOLSTA puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de OATP1B y CYP3A)	El uso concomitante de REZOLSTA con elbasvir/grazoprevir está contraindicado (ver sección 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Con base en consideraciones teóricas REZOLSTA puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la administración conjunta de REZOLSTA con glecaprevir/pibrentasvir.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Lovastatina Simvastatina	Atorvastatina (10 mg una vez al día): AUC de atorvastatina ↑ 290% C _{max} de atorvastatina ↑ 319% C _{min} de atorvastatina ND Rosuvastatina (10 mg una vez al día): AUC de rosuvastatina ↑ 93% C _{max} de rosuvastatina ↑ 277% C _{min} de rosuvastatina ND Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina y simvastatina. (inhibición de CYP3A y/o transporte)	El uso concomitante de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y REZOLSTA puede aumentar las concentraciones plasmáticas del agente hipolipemiante, lo que puede causar acontecimientos adversos como miopatía. Cuando se desee administrar inhibidores de la HMG-CoA reductasa simultáneamente con REZOLSTA, se recomienda empezar con la dosis más baja e ir aumentándola hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se vigila la seguridad. El uso concomitante de REZOLSTA con lovastatina y simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3).
OTROS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LÍPIDOS		
Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente la exposición de lomitapida cuando se administran conjuntamente. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3)
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR-H₂		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	Basándose en consideraciones teóricas, no se esperan interacciones mecánicas.	REZOLSTA se puede administrar de forma conjunta con antagonistas del receptor-H ₂ sin ajuste de dosis.
INMUNODEPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everólimus	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos inmunosupresores. (inhibición de CYP3A)	En caso de administración conjunta, se debe realizar una monitorización del fármaco inmunosupresor. No se recomienda el uso concomitante de everólimus y REZOLSTA.

AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de salmeterol. (inhibición de CYP3A)	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y REZOLSTA. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, como prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS/TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS		
Buprenorfina/naloxona	Basándose en consideraciones teóricas, REZOLSTA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de buprenorfina y/o norbuprenorfina.	Puede que no sea necesario un ajuste de la dosis de buprenorfina cuando se administre simultáneamente con REZOLSTA, pero se recomienda una vigilancia médica estrecha del paciente por si presentara signos de toxicidad opiácea.
Metadona	Basándose en consideraciones teóricas, REZOLSTA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona. Se ha observado una pequeña reducción en las concentraciones plasmáticas de metadona con darunavir potenciado con ritonavir. Consulte la ficha técnica de darunavir para más información.	No se espera que haya que ajustar la dosis de metadona cuando se inicie su administración en combinación con REZOLSTA. Se recomienda la vigilancia médica del paciente, ya que es posible que tenga que ajustarse el tratamiento de mantenimiento en algunos casos.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Basándose en consideraciones teóricas, REZOLSTA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia médica cuando se administren estos analgésicos en combinación con REZOLSTA.
ANTICONCEPTIVOS BASADOS EN ESTRÓGENOS		
Drospirenona (3 mg una vez al día)	AUC de drospirenona ↑ 58% C _{max} de drospirenona ↑ 15% C _{min} de drospirenona ND	Se recomiendan medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se administren anticonceptivos basados en estrógenos al mismo tiempo que REZOLSTA. Las pacientes que utilicen estrógenos como terapia hormonal sustitutiva deberán ser objeto de vigilancia clínica por si presentan signos de deficiencia estrogénica. Cuando se administre REZOLSTA conjuntamente con un producto que contenga drospirenona, se recomienda vigilancia clínica por si aparece hiperpotasemia.
Etinilestradiol (0,02 mg una vez al día)	AUC de etinilestradiol ↓ 30% C _{max} de etinilestradiol ↓ 14% C _{min} de etinilestradiol ND	
Noretindrona	Basándose en consideraciones teóricas, REZOLSTA puede alterar las concentraciones plasmáticas de noretindrona. (inhibición de CYP3A, inducción de UGT/SULT)	
ANTAGONISTAS OPIOIDES		
Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de REZOLSTA y naloxegol está contraindicada.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
<p>Para el tratamiento de la disfunción eréctil</p> <p>Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo</p> <p>Avanafilo</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de la PDE-5. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>Se recomienda precaución cuando se administren inhibidores de la PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil en combinación con REZOLSTA. Cuando esté indicado el uso concomitante de REZOLSTA y sildenafil, vardenafilo o tadalafilo, se recomienda la administración de 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.</p> <p>La combinación de avanafilo y REZOLSTA está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
<p>Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar</p> <p>Sildenafil Tadalafilo</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que REZOLSTA aumente las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de la PDE-5. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar cuando se administra en combinación con REZOLSTA. Existe un mayor riesgo de que se produzcan acontecimientos adversos asociados a sildenafil (como alteración de la visión, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por consiguiente, la administración conjunta de REZOLSTA y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>No se recomienda la administración conjunta de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y REZOLSTA.</p>

Lactancia

Se desconoce si darunavir o cobicistat se excretan en la leche materna. Los estudios en ratas han demostrado que darunavir se excreta en la leche y que, a concentraciones elevadas (1.000 mg/kg/día), produce toxicidad en la cría. Los estudios en animales han demostrado que cobicistat sí se excreta en la leche.

Teniendo en cuenta las posibles reacciones adversas para el lactante, se debe aconsejar a las mujeres que no den el pecho a sus hijos si están recibiendo REZOLSTA.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos relativos al efecto de darunavir o cobicistat en la fertilidad. No se observó ningún efecto en el apareamiento o la fertilidad de los animales (ver sección 5.3). Los estudios realizados en animales, no han demostrado efectos de REZOLSTA en el apareamiento ni en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de REZOLSTA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Algunos pacientes describen mareos durante el tratamiento con regímenes que contienen darunavir administrado con cobicistat, hecho que conviene tener en cuenta al valorar la capacidad de una persona para conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de REZOLSTA se basa en los datos disponibles de ensayos clínicos de darunavir potenciado con cobicistat o ritonavir, de cobicistat y de datos posteriores a la comercialización de darunavir/ritonavir.

Como REZOLSTA contiene darunavir y cobicistat, cabe esperar las reacciones adversas asociadas a cada uno de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los datos agrupados del ensayo Fase III GS-US-216-130 y el grupo de REZOLSTA del ensayo Fase III TMC114FD2HTX3001 fueron diarrea (23%), náuseas (17%), erupción (13%) y cefalea (10%). Las reacciones adversas graves fueron diabetes mellitus, hipersensibilidad (a la medicación), síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, erupción, síndrome de Stevens-Johnson y vómitos. Todas estas reacciones adversas (RAMs) graves ocurrieron en un sujeto (0,1%) excepto la erupción que ocurrió en 4 sujetos (0,6 %).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el programa de desarrollo clínico con darunavir/ritonavir y como notificaciones espontáneas fueron diarrea, náuseas, erupción, dolor de cabeza, y vómitos. Las reacciones graves más frecuentes son insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis, y pirexia.

En el análisis realizado a las 96 semanas, el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en sujetos sin tratamiento previo (*naïve*) fue similar al observado con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en sujetos tratados previamente, con la única excepción de las náuseas, que se observaron con más frecuencia en los sujetos no tratados previamente (*naïve*). Esta diferencia estuvo motivada por náuseas de intensidad leve.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos (SOC) y la frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la manera siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (la frecuencia no se puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas con darunavir/cobicistat en pacientes adultos

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA Categoría de frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Frecuente	hipersensibilidad (al medicamento)
Poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Frecuente	anorexia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Poco frecuente	diabetes mellitus, dislipidemia, hiperglicemia, hiperlipidemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuente	sueños anormales
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuente	dolor de cabeza
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuente	diarrea, náuseas
Frecuente	vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia
Poco frecuente	pancreatitis aguda, aumento de las enzimas pancreáticas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuente	elevación de las enzimas hepáticas
Poco frecuente	hepatitis*, hepatitis citolítica*
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Muy frecuente	erupción (incluyendo erupción macular, maculopapular, papular, eritematoso, prurítico, erupción generalizada, y dermatitis alérgica)
Frecuente	prurito
Poco frecuente	síndrome de Stevens-Johnson [#] , angioedema, urticaria
Rara	reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos*
Frecuencia no conocida	necrolisis epidérmica tóxica*, pustulosis exantematosa aguda generalizada*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuente	mialgia
Poco frecuente	osteonecrosis*

<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Rara	nefropatía por depósito de cristales*§
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
Poco frecuente	ginecomastia*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuente	cansancio, astenia
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Frecuente	aumento de la creatinina en sangre

* Estas reacciones adversas no han sido notificadas en la experiencia de los ensayos clínicos con darunavir/cobicistat pero han sido registradas con el tratamiento de darunavir/ritonavir y también se pueden esperar con darunavir/cobicistat.

Cuando también se tienen en cuenta los datos del ensayo clínico de DRV/COBI/emtricitabina/tenofovir alafenamida, el síndrome de Stevens-Johnson ocurría raramente (en 1 de los 2.551 sujetos) al igual que en el programa de ensayos clínicos de DRV/rtv (ver Erupciones cutáneas graves en la sección 4.4).

§ Reacción adversa identificada durante la comercialización. Conforme a las directrices relativas al resumen de las características del producto (Revisión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de esta reacción adversa durante la comercialización se determinó utilizando la “Regla del 3”.

Descripción de algunas reacciones adversas

Erupción

En ensayos clínicos con darunavir/ritonavir y darunavir/cobicistat, la erupción fue mayoritariamente de intensidad leve a moderada, y con frecuencia ocurrió en las primeras cuatro semanas de tratamiento y remitió al continuar con el tratamiento (ver sección 4.4). Los datos agrupados de un ensayo de un único grupo en el que se investigó darunavir 800 mg una vez al día en combinación con cobicistat 150 mg una vez al día y otros antirretrovirales, y un grupo de un ensayo en el que se administró REZOLSTA 800/150 mg una vez al día y otros antirretrovirales, se observó que el 1,9% de los pacientes suspendieron el tratamiento por la erupción.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Alteraciones musculoesqueléticas

Con el uso de inhibidores de la proteasa del VIH, sobre todo en combinación con los ITIANs, se han notificado elevaciones de la CPK, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis.

Se han comunicado casos de osteonecrosis, especialmente en los pacientes con factores de riesgo aceptados de forma general, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a un tratamiento antirretroviral combinado (TARC). La frecuencia de estos casos no se conoce (ver sección 4.4).

Síndrome inflamatorio de reactivación inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Hemorragias en pacientes hemofílicos

Se han notificado casos de un aumento de las hemorragias espontáneas en pacientes hemofílicos tratados con antirretrovirales inhibidores de la proteasa (ver sección 4.4).

Disminución del aclaramiento estimado de creatinina

Se ha demostrado que cobicistat reduce el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular renal de creatinina. El aumento de la creatinina sérica debido al efecto inhibidor del cobicistat generalmente no excede de 0,4 mg/dl.

El efecto de cobicistat en la creatinina sérica se investigó en un ensayo de Fase I en sujetos con función renal normal (eGFR \geq 80 ml/min, n = 12) e insuficiencia renal leve a moderada (eGFR: 50-79 ml/min, n = 18). Se observó la variación respecto al valor basal de la tasa de filtrado glomerular estimada, calculada por el método de Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}), en los 7 días siguientes al inicio del tratamiento con cobicistat 150 mg en sujetos con función renal normal ($-9,9 \pm 13,1$ ml/min) y con insuficiencia renal leve a moderada ($-11,9 \pm 7,0$ ml/min). Estas disminuciones en la eGFR_{CG} fueron reversibles después de suspender la administración de cobicistat y no afectaron a la tasa de filtrado glomerular real, determinada por la eliminación de iohexol como fármaco de prueba.

En el ensayo de Fase III con un único grupo (GS-US-216-130), se observó una disminución de la eGFR_{CG} en la semana 2, que permaneció estable hasta la semana 48. La variación media de eGFR_{CG} respecto al valor basal fue de -9,6 ml/min en la semana 2, y -9,6 ml/min en la semana 48. En el grupo de REZOLSTA del ensayo Fase III TMC114FD2HTX3001, la variación media de la eGFR_{CG} respecto al valor basal fue de -11,1 ml/min en la semana 48 y la variación media de eGFR_{cistatina C} respecto al valor basal fue de +2,9 ml/min/1,73 m² en la semana 48.

Para más información consultar la ficha técnica de cobicistat.

Población pediátrica

La seguridad de los componentes de REZOLSTA se evaluó en adolescentes de entre 12 y menos de 18 años, que pesaban al menos 40 kg a través del ensayo GS-US-216-0128 (tratados previamente, virológicamente suprimidos, N = 7). Los análisis de seguridad de este estudio en sujetos adolescentes no identificaron nuevos riesgos de seguridad respecto al perfil de seguridad conocido de darunavir y cobicistat en sujetos adultos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por los virus de la hepatitis B y/o C

Se dispone de información limitada sobre el uso de REZOLSTA en pacientes coinfectados por los virus de la hepatitis B y/o C. Entre 1.968 pacientes tratados previamente que recibieron darunavir administrado en combinación con ritonavir 600/100 mg dos veces al día, 236 pacientes fueron coinfectados con hepatitis B o C. Los pacientes coinfectados tuvieron una mayor probabilidad de presentar elevaciones basales y aparecidas durante el tratamiento de las transaminasas hepáticas que los pacientes sin hepatitis viral crónica (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La experiencia humana de sobredosis aguda con REZOLSTA o darunavir en combinación con cobicistat es limitada. Se han administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 3.200 mg de darunavir solo como solución oral y de hasta 1.600 mg de la formulación en comprimidos de darunavir en combinación con ritonavir, sin efectos adversos sintomáticos.

No hay un antídoto específico para la sobredosis de REZOLSTA. El tratamiento de la sobredosis con REZOLSTA consiste en medidas generales de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y observación del estado general del paciente. Puesto que darunavir y cobicistat tienen una elevada afinidad por las proteínas, no es probable que la diálisis permita la eliminación de cantidades significativas de los principios activos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, antivirales para el tratamiento de la infección por el VIH, código ATC de las combinaciones: J05AR14

Mecanismo de acción

Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 (K_D de $4,5 \times 10^{-12}M$). Inhibe selectivamente la separación de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus y de este modo impide la formación de partículas virales infecciosas maduras.

Cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo de los citocromos P450 de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por acción del cobicistat potencia la exposición sistémica de los sustratos de CYP3A, como darunavir, cuya biodisponibilidad es limitada y su semivida corta debido al metabolismo dependiente de CYP3A.

Actividad antiviral *in vitro*

Darunavir es activo contra cepas de laboratorio y cepas clínicas aisladas del VIH-1 y contra cepas de laboratorio del VIH-2 en líneas de linfocitos T con infección activa, células mononucleares de sangre periférica humana y macrófagos/monocitos humanos, con una mediana de los valores CE_{50} que varía entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir exhibe actividad antiviral *in vitro* contra una amplia gama de cepas primarias aisladas de los grupos M (A, B, C, D, E, F, G) y O del VIH, con valores CE_{50} que varían entre $< 0,1$ y 4,3 nM. Estos valores de CE_{50} son muy inferiores a los límites de la concentración tóxica celular del 50 % de 87 μM a $> 100 \mu M$.

Cobicistat no tiene actividad antiviral detectable frente al VIH-1 ni antagoniza el efecto antiviral de darunavir.

Resistencia

La selección *in vitro* de virus resistentes a darunavir a partir del VIH-1 de tipo salvaje fue muy larga (> 3 años). Los virus seleccionados no pudieron crecer en presencia de concentraciones de darunavir superiores a 400 nM. Los virus seleccionados en estas condiciones y con una reducida susceptibilidad a darunavir (intervalo: 23-50 veces) presentaron entre 2 y 4 sustituciones de aminoácidos en el gen de la proteasa. La menor susceptibilidad a darunavir de los virus que aparecieron en el experimento de selección no pudo explicarse por la aparición de estas mutaciones en la proteasa.

El perfil de resistencia de REZOLSTA depende de darunavir. Cobicistat no selecciona ninguna mutación asociada a resistencia del VIH, debido a su falta de actividad antiviral. El perfil de resistencia de REZOLSTA se basa en dos ensayos Fase III realizados con darunavir/ritonavir en pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) (ARTEMIS) y con tratamiento previo (ODIN) y el análisis de los datos de 48 semanas del ensayo GS-US-216-130 en pacientes con y sin tratamiento previo.

Se observaron tasas bajas de aparición de virus VIH-1 resistentes en pacientes sin TAR previo (*naïve*) que fueron tratados por primera vez con REZOLSTA o darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en combinación con otros TAR, y en pacientes tratados previamente con TAR pero sin mutaciones asociadas a darunavir DRV-RAMs que recibieron REZOLSTA o darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en combinación con otros TAR. En la tabla siguiente se muestra la aparición de mutaciones de la proteasa del VIH-1 y la pérdida de susceptibilidad a IP del VIH en fracasos virológicos al final del estudio en los ensayos GS-US-216-130, ARTEMIS y ODIN.

	GS-US-216-130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Pacientes sin tratamiento previo (<i>naïve</i>) darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día N = 295	Pacientes con tratamiento previo darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día N = 18	Pacientes sin tratamiento previo (<i>naïve</i>) darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día N = 343	Pacientes con tratamiento previo darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día N = 294	Pacientes con tratamiento previo darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día N = 296
Número de sujetos con fracaso virológico y datos de genotipos que presentan mutaciones ^c al final del estudio, n/N					
Mutaciones primarias (principales) en IP	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
MARs a IP	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Número de sujetos con fracaso virológico y datos de fenotipos que indican una pérdida de susceptibilidad a IPs al final del estudio en comparación con el momento basal ^d , n/N					
IP del VIH					
darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

- ^a Los fracasos virológicos elegidos para el ensayo de resistencia se definieron como: nunca suprimidos: reducción del ARN del VIH-1 < 1 log₁₀ respecto al valor basal y ≥ 50 copias/ml en la semana 8, confirmado en la visita de seguimiento; rebote: ARN del VIH-1 < 50 copias/ml seguido de ARN del VIH-1 confirmado hasta ≥ 400 copias/ml o aumento confirmado del ARN del VIH-1 > 1 log₁₀ respecto al nadir; suspensión del tratamiento con ARN del VIH-1 ≥ 400 copias/ml en la última visita
- ^b Fracasos virológicos basados en el algoritmo TLOVR –sin fracasos virológicos censurados (ARN del VIH-1 > 50 copias/ml)
- ^c Listas de la IAS para EE.UU.
- ^d En el estudio GS-US-216-130 no se disponía del fenotipo basal

Resistencia cruzada

En los fracasos virológicos del ensayo GS-US-216-130, no se observó resistencia cruzada con otros IPs del VIH. Ver en la tabla anterior información sobre ARTEMIS y ODIN.

Resultados clínicos

El efecto antirretroviral de REZOLSTA se debe al componente darunavir. La actividad de cobicistat como potenciador farmacocinético de darunavir se ha demostrado en ensayos farmacocinéticos. En estos ensayos farmacocinéticos, la exposición a darunavir 800 mg potenciado con cobicistat 150 mg fue similar a la observada cuando se potenció con ritonavir 100 mg. Darunavir como componente de REZOLSTA es bioequivalente a darunavir 800 mg una vez al día en combinación con cobicistat 150 mg una vez al día administrados conjuntamente como medicamentos individuales (ver sección 5.2).

Las conclusiones sobre la eficacia de REZOLSTA administrado una vez al día se basan en el análisis de los datos a 48 semanas obtenidos en el ensayo GS-US-216-130 en pacientes con y sin TAR previo (*naïve*), el ensayo TMC114FD2HTX3001 en pacientes sin TAR previo (*naïve*) y dos ensayos de Fase III, ARTEMIS y ODIN, realizados con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en pacientes con y sin TAR previo (*naïve*), respectivamente.

Descripción de estudios clínicos de REZOLSTA en adultos

Eficacia de darunavir 800 mg una vez al día administrado en combinación con 150 mg de cobicistat una vez al día en pacientes sin y con TAR previo

GS-US-216-130 es un ensayo Fase III realizado con un único grupo y en régimen abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y eficacia de darunavir con cobicistat en 313 pacientes adultos infectados por el VIH-1 (295 pacientes sin TAR previo (*naïve*) y 18 pacientes con TAR previo). Estos pacientes recibieron darunavir 800 mg una vez al día en combinación con cobicistat 150 mg una vez al día con un régimen de base optimizado (TBO) elegido por el investigador y consistente en 2 ITIANs activos.

Los pacientes infectados por VIH-1 que eran elegibles para este ensayo debían tener un genotipo en la selección que no indicara ninguna mutación asociada a darunavir (DRV-RAMs) y un ARN del VIH-1 en plasma ≥ 1.000 copias/ml. En la tabla siguiente se muestran los datos de eficacia de los análisis realizados a las 48 semanas en el ensayo GS-US-216-130:

<i>Resultados en la semana 48</i>	GS-US-216-130		
	Pacientes sin tratamiento previo (<i>naïve</i>) darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día + TBO N = 295	Pacientes con tratamiento previo darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día + TBO N = 18	Todos los pacientes darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día + TBO N = 313
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Variación media del log del ARN del VIH-1 respecto al valor basal (log ₁₀ copias/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal ^b	+174	+102	+170

^a Imputaciones según el algoritmo TLOVR

^b Imputación de la Última Observación Arrastrada

Eficacia de la combinación de dosis fijas de darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día en pacientes sin TAR previo (*naïve*)

TMC114FD2HTX3001 es un ensayo Fase III, doble ciego, con control activo, aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida frente a la combinación de dosis fijas de darunavir/cobicistat + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. En el grupo de tratamiento con la combinación de dosis fijas de darunavir/cobicistat, se trataron a 363 pacientes adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo (*naïve*).

Los pacientes infectados por el VIH-1 elegibles para este ensayo tenían un ARN del HIV-1 en plasma ≥ 1.000 copias/ml. La siguiente tabla muestra los datos de eficacia a las 48 semanas del grupo de darunavir/cobicistat del ensayo TMC114FD2HTX3001:

<i>Resultados en la semana 48</i>	TMC114FD2HTX3001 (grupo de darunavir/cobicistat)
	Sin tratamiento previo (<i>naïve</i>) darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato N = 363
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^a	321 (88,4 %)
Fracaso virológico ^a	12 (3,3 %)
Sin datos virológicos en la ventana de las 48 semanas ^a	30 (8,3 %)
Variación media del recuento de linfocitos CD4+ desde el basal ^b	+173,8

^a Imputaciones según el algoritmo Snapshot.

^b Los pacientes que no completaron el ensayo se cuentan como fracaso: los pacientes que abandonaron de forma prematura se imputan con una variación igual a 0

Descripción de estudios clínicos de darunavir/ritonavir en adultos

Eficacia de darunavir 800 mg una vez al día administrado en combinación con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes sin TAR previo (naïve)

Las conclusiones sobre la eficacia de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día se basan en los análisis de los datos a las 192 semanas del ensayo Fase III aleatorizado, controlado y en régimen abierto, ARTEMIS, en pacientes infectados por el VIH-1 y no tratados previamente con antirretrovirales (naïve), en comparación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día (administrados dos veces al día o una vez al día). En los dos grupos se administró un régimen de dosis fijas consistente en tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día y emtricitabina 200 mg una vez al día.

La tabla siguiente muestra los datos de eficacia del análisis realizado a las 48 y 96 semanas en el ensayo ARTEMIS:

ARTEMIS						
Resultados	Semana 48 ^a			Semana 96 ^b		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día N = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día N = 346	Diferencia de tratamiento (IC del 95 % de la diferencia)	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día N = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día N = 346	Diferencia de tratamiento (IC del 95 % de la diferencia)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^c Todos los pacientes	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Con ARN del VIH basal < 100.000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
Con ARN del VIH basal ≥ 100.000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Con recuento basal de linfocitos CD4+ < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Con recuento basal de linfocitos CD4+ ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
Mediana de la variación del recuento CD4+ respecto al valor basal (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Datos basados en análisis de la semana 48

^b Datos basados en el análisis de la semana 96

^c Imputaciones según el algoritmo TLOVR

^d Basado en la aproximación normal a la diferencia en el % de respuesta

^e Al paciente que no completó el tratamiento se le imputa fracaso: a los pacientes que interrumpieron prematuramente se les imputa una variación igual a 0

Se demostró no-inferioridad en la respuesta virológica al tratamiento con darunavir/ritonavir, definida como el porcentaje de pacientes con un nivel de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en plasma (con el margen predefinido de no inferioridad del 12 %) en las poblaciones por intención de tratar (ITT) y por

protocolo (PP) en el análisis realizado a las 48 semanas. Estos resultados se confirmaron en los análisis de datos a las 96 semanas de tratamiento en el ensayo ARTEMIS. Estos resultados se mantuvieron durante 192 semanas de tratamiento en el ensayo ARTEMIS.

Eficacia de darunavir 800 mg una vez al día administrado en combinación con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes con TAR previo

ODIN es un ensayo Fase III, aleatorizado, abierto, que comparó darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día frente a darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en pacientes infectados por el VIH-1 con TAR previo con un resultado negativo en el análisis de la resistencia del genotipo en la selección para mutaciones asociadas a (DRV-RAMs) darunavir (es decir, V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) y un ARN del VIH-1 en la selección > 1.000 copias/ml. El análisis de eficacia se basa en 48 semanas de tratamiento (ver la tabla siguiente). Los dos grupos utilizaron un régimen de base optimizado (RBO) de ≥ 2 ITIANs.

ODIN			
Resultados	Semana 48		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TBO N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N = 296	Diferencia de tratamiento (IC del 95 % de la diferencia)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
ARN del VIH-1 basal (copias/ml)			
< 100.000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Con recuento basal de linfocitos CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Con el subtipo VIH-1			
Tipo B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Tipo de AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Otros ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal (x 10 ⁶ /l) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputaciones según el algoritmo TLVOR

^b Basado en una aproximación normal a la diferencia en el % de respuesta

^c Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, y CRF06_CPX

^d Diferencia en las medias

^e Imputación de la Última Observación Arrastrada

A las 48 semanas se demostró una respuesta virológica, definida como el porcentaje de pacientes con un nivel de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml, con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día, no inferior (con el margen de no inferioridad del 12 % predefinido) a la obtenida con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día tanto en las poblaciones ITT como PP.

REZOLSTA no se debe usar en pacientes tratados previamente con una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs) o ARN del VIH-1 ≥ 100.000 copias/ml o recuento de linfocitos CD4+ < 100 células x 10⁶/l (ver secciones 4.2 y 4.4). Se dispone de datos limitados en pacientes con subtipos de VIH-1 distintos del B.

Población pediátrica

El uso de REZOLSTA en pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 12 años y menos de 18 años, y que pesen al menos 40 kg está respaldado por ensayos en adultos y por el ensayo

GS-US-216-0128 en adolescentes infectados por el VIH-1 en los que se evaluaron los componentes de REZOLSTA. Para más información de soporte, consultar la ficha técnica de darunavir y cobicistat.

En el ensayo abierto de Fase II/III GS-US-216-0128, se evaluaron la eficacia, seguridad y farmacocinética de darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg (administrados como comprimidos separados) y al menos 2 ITIANs en 7 adolescentes infectados por el VIH-1, previamente tratados y virológicamente suprimidos (ver sección 5.2). Los pacientes estaban en tratamiento con un régimen antirretroviral estable (durante al menos 3 meses), que consistía en darunavir administrado con ritonavir, combinados con 2 ITIANs. Se les cambió de ritonavir a cobicistat 150 mg una vez al día y se mantuvo darunavir (N = 7) y 2 ITIANs.

Resultado virológico en adolescentes con TAR previo, virológicamente suprimidos en la semana 48	
GS-US-216-0128	
Resultados en la semana 48	Darunavir/cobicistat + al menos 2 ITIANs (N = 7)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml por el método Snapshot de la FDA	85,7 % (6)
Porcentaje de la mediana del cambio de CD4+ desde el inicio ^a	-6,1 %
Mediana del cambio en el recuento de linfocitos CD4+ desde el inicio ^a	-342 linfocitos/mm ³

^a No imputación (datos observados).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con REZOLSTA en uno o más grupos de la población pediátrica en la condición de tratamiento de la infección del VIH-1.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se demostró que la exposición a darunavir era comparable en un ensayo de biodisponibilidad entre REZOLSTA y darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en estado de equilibrio y en condiciones posprandiales en sujetos sanos.

La bioequivalencia entre REZOLSTA y darunavir/cobicistat 800/150 mg administrados conjuntamente como fármacos individuales se estableció en condiciones de ayunas y posprandiales en sujetos sanos.

Absorción

Darunavir

La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir solo es de aproximadamente el 37 %.

Después de la administración oral de REZOLSTA en voluntarios sanos, la absorción de darunavir fue rápida. La concentración plasmática máxima de darunavir en presencia de cobicistat se alcanza generalmente entre 3 y 4,5 horas. Tras la administración oral de REZOLSTA en voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de cobicistat se observaron entre 2 y 5 horas después de la dosis de cobicistat.

Cuando se administra con alimentos, la exposición relativa de darunavir es 1,7 veces mayor que cuando se administra sin alimentos. Por lo tanto, los comprimidos de REZOLSTA se deben tomar con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a REZOLSTA.

Distribución

Darunavir

Darunavir se une a las proteínas del plasma en una proporción aproximada del 95 %. Darunavir se une sobre todo a la glucoproteína ácida α_1 del plasma.

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

Cobicistat

Cobicistat se une en una proporción de entre el 97 y el 98 % a las proteínas de plasma humano y el cociente de las concentraciones medias del fármaco en plasma y sangre fue aproximadamente igual a 2.

Biotransformación

Darunavir

Los experimentos realizados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (MHH) indican que darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. Darunavir es metabolizado ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo hecho en voluntarios sanos con ^{14}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 muestran una actividad que es al menos 10 veces inferior a la de darunavir contra el VIH nativo, sin mutaciones.

Cobicistat

Cobicistat es metabolizado mediante oxidación mediada por CYP3A (en la mayor parte) y CYP2D6 (en una parte menor) y no experimenta glucuronidación. Tras la administración oral de ^{14}C -cobicistat, el 99 % de la radioactividad circulante en plasma correspondió a cobicistat intacto. Se observan concentraciones bajas de metabolitos en orina y heces y no contribuyen a la actividad inhibitoria de CYP3A del cobicistat.

Eliminación

Darunavir

Después de una dosis de 400/100 mg de ^{14}C -darunavir con ritonavir, aproximadamente el 79,5 % y el 13,9 % de la cantidad administrada de ^{14}C -darunavir se pudo recuperar en las heces y la orina, respectivamente. Aproximadamente el 41,2 % y el 7,7 % de la dosis recuperada en las heces y en la orina correspondieron, respectivamente, a darunavir intacto. La semivida de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas cuando se combinó con ritonavir.

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

Cobicistat

Tras la administración oral de ^{14}C -cobicistat, el 86 % y el 8,2 % de la dosis se recuperó en las heces y la orina, respectivamente. La mediana de la semivida plasmática terminal de cobicistat tras la administración de REZOLSTA es de aproximadamente 3-4 horas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos disponibles para los distintos componentes de REZOLSTA indican que no existen diferencias de exposición clínicamente relevantes entre adultos y adolescentes. Además, la farmacocinética de 800 mg de darunavir administrado conjuntamente con 150 mg de cobicistat en pacientes pediátricos ha sido estudiada en 7 adolescentes con edades entre los 12 y menos de 18 años, que pesaban al menos 40 kg y que recibieron 800 mg de darunavir administrado conjuntamente con

150 mg de cobicistat en el Estudio GS-US-216-0128. La media geométrica de las exposiciones de los adolescentes (AUC_{τ}) fue similar para darunavir y aumentó un 19% para cobicistat en comparación a las exposiciones alcanzadas en los adultos que recibieron 800 mg de darunavir administrado conjuntamente con 150 mg de cobicistat en el Estudio GS-US-216-0130. La diferencia observada para cobicistat no se consideró clínicamente relevante.

	Adultos en el Estudio GS-US-216-0130, semana 24 (Referencia) Media (%CV) GLSM	Adolescentes en el Estudio GS-US-216-0128, día 10 (Análisis)^b Media (%CV) GLSM	GLSM Ratio (90% CI) (Análisis/Referencia)
N	60 ^c	7	
Parámetro Farmacocinético de DRV			
AUC_{τ} (h.ng/mL) ^d	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C_{\max} (ng/mL)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/mL) ^d	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parámetro Farmacocinético de COBI			
AUC_{τ} (h.ng/mL) ^d	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C_{\max} (ng/mL)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C_{τ} (ng/mL) ^d	32,8 (289,4) 17,2	28,3 (157,2) 22,0	1,28 (0,51-3,22)

^a Datos farmacocinéticos intensivos en semana 24 de sujetos que recibieron 800 mg de DRV + 150 mg de COBI.

^b Datos farmacocinéticos intensivos a día 10 de sujetos que recibieron 800 mg de DRV + 150 mg de COBI.

^c N = 59 para AUC_{τ} y C_{τ}

^d La concentración antes de la dosis (0 horas) se utilizó como un sustituto para la concentración a las 24 horas con el fin de estimar el AUC_{τ} y C_{τ} en el estudio GS-US-216-0128.

^e N = 57 y N = 5 para GLSM de C_{τ} en el estudio GS-US-216-0130 y en el estudio GS-US-216-0128, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

Darunavir

La información disponible en esta población es limitada. El análisis farmacocinético poblacional en pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de darunavir no es considerablemente diferente en el intervalo de edad (de 18 a 75 años) evaluado en pacientes infectados por el VIH (n = 12, edad \geq 65 años) (ver sección 4.4). No obstante, la información disponible en pacientes mayores de 65 años es limitada.

Cobicistat

La farmacocinética del cobicistat no se ha evaluado plenamente en pacientes de más edad (de 65 o más años).

Sexo

Darunavir

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

Cobicistat

No se han observado diferencias farmacocinéticas que sean clínicamente relevantes debido al género con cobicistat.

Insuficiencia renal

REZOLSTA no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal.

Darunavir

Los resultados de un estudio de equilibrio de masas efectuado con ¹⁴C-darunavir con ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7 % de la dosis administrada de darunavir se excreta en forma de fármaco intacto por la orina.

Aunque darunavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia 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 insuficiencia renal moderada (CrCl entre 30-60 ml/min, n = 20) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Cobicistat

Se realizó un ensayo de la farmacocinética de cobicistat en sujetos sin infección por el VIH-1 con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 30 ml/min). No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de cobicistat entre sujetos con insuficiencia renal grave y sujetos sanos, lo que es congruente con el aclaramiento renal bajo de cobicistat.

Insuficiencia hepática

REZOLSTA no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática.

Darunavir

Darunavir es metabolizado y eliminado fundamentalmente por el hígado. En un ensayo de dosis múltiples con darunavir/ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que las concentraciones plasmáticas totales de darunavir en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh, n = 8) y moderada (clase B de Child-Pugh, n = 8) eran comparables a las de los sujetos sanos. No obstante, las concentraciones de darunavir libre eran aproximadamente un 55 % (clase A de Child-Pugh) y un 100 % (clase B de Child-Pugh) mayores, respectivamente. La relevancia clínica de este aumento no se conoce, por lo que se recomienda utilizar darunavir/ritonavir con precaución. El efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de darunavir no se ha estudiado (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Cobicistat

Cobicistat es metabolizado y eliminado fundamentalmente por el hígado. Se realizó un ensayo de la farmacocinética de cobicistat en sujetos no infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat entre los sujetos con insuficiencia moderada y los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis de REZOLSTA en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en la farmacocinética de cobicistat.

Co-infección por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En los ensayos clínicos no se han obtenido datos farmacocinéticos suficientes para determinar el efecto de la infección por el virus de la hepatitis B y/o C en la farmacocinética de darunavir y cobicistat (ver secciones 4.4 y 4.8).

Embarazo y posparto

El tratamiento con REZOLSTA durante el embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir. En las mujeres tratadas con REZOLSTA durante el segundo trimestre de embarazo, los valores medios intra-individuales de C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} de darunavir total fueron un 49%, 56% y 92% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} de darunavir total fueron un 37%, 50% y 89% más

bajos, respectivamente, en comparación con el posparto. La fracción libre también fue sustancialmente menor, incluyendo una reducción de aproximadamente el 90% de los niveles de C_{min} . La principal causa de estas bajas exposiciones es la notable reducción de la exposición a cobicistat debida a la inducción enzimática asociada al embarazo (ver a continuación).

Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y el posparto			
Farmacocinética de darunavir total (media ± DE)	Segundo trimestre de embarazo N = 7	Tercer trimestre de embarazo N = 6	Posparto (6-12 semanas) N = 6
C_{max} , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

La exposición a cobicistat fue menor durante el embarazo, lo que podría producir una potenciación subóptima de darunavir. Durante el segundo trimestre de embarazo, la C_{max} , AUC_{24h}, y C_{min} de cobicistat fueron un 50%, 63% y 83% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto. Durante el tercer trimestre de embarazo, la C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} de cobicistat fueron un 27%, 49% y 83% más bajas, respectivamente, en comparación con el posparto.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Darunavir

Se han realizado estudios de toxicología animal con niveles de exposición que llegan a alcanzar los de la exposición clínica con darunavir solo en ratones, ratas y perros así como en combinación con ritonavir en ratas y perros.

En los estudios de toxicología con dosis repetidas llevados a cabo en ratas y perros sólo se observaron 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 una elevación del tiempo de tromboplastina parcial activado.

Se observaron cambios en el hígado (hipertrofia de los hepatocitos, vacuolación, elevación de las enzimas hepáticas) y tiroides (hipertrofia folicular). En ratas, la combinación de darunavir y ritonavir provocó un pequeño aumento del efecto sobre los parámetros eritrocitarios, el hígado y el tiroides e incrementó la incidencia de fibrosis de los islotes en el páncreas (sólo en ratas macho) en comparación con el tratamiento exclusivo con darunavir. En perros, no se identificaron datos de toxicidad importante ni órganos vulnerables con exposiciones equivalentes a la exposición clínica a la dosis recomendada.

En un estudio realizado en ratas, el número de cuerpos lúteos e implantaciones se redujeron en presencia de toxicidad materna. Por lo demás, no se constataron efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad con la administración de darunavir en dosis de hasta 1.000 mg/kg al día y niveles de exposición inferiores (AUC-0,5 veces) a los del ser humano con las dosis clínicamente recomendadas. 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 una evaluación del desarrollo pre y posnatal en ratas, darunavir, con y sin ritonavir, provocó una reducción transitoria del aumento de peso corporal de la descendencia antes del destete y se constató un ligero retraso en la apertura de los ojos y oídos. Darunavir en combinación con ritonavir provocó una reducción del número de cachorros con respuesta de sobresalto el día 15 de lactancia y una menor supervivencia de los mismos durante la lactancia. Estos efectos podrían ser secundarios a la exposición de los cachorros al principio activo a través de la leche y/o a toxicidad materna. Después del destete, no se apreciaron alteraciones funcionales asociadas a darunavir solo o combinado con ritonavir. En ratas jóvenes que

recibieron darunavir hasta los días 23-26, se observó un aumento de la mortalidad con convulsiones en algunos animales. La exposición en plasma, hígado y cerebro fue considerablemente mayor que en ratas adultas después de administrar dosis comparables en mg/kg entre 5 y 11 días de edad. A partir del día 23 de vida, la exposición fue comparable a la observada en ratas adultas. El aumento de la exposición estuvo probablemente causado, al menos en parte, por la falta de madurez de las enzimas metabolizadoras de fármacos en los animales jóvenes. No se observó mortalidad relacionada con el tratamiento en las ratas jóvenes que recibieron 1.000 mg/kg de darunavir (dosis única) a los 26 días de vida o 500 mg/kg (dosis repetida) desde el día 23 al día 50 de vida, y las exposiciones y el perfil de toxicidad fueron similares a los observados en ratas adultas.

Debido a las incertidumbres relacionadas con la velocidad del desarrollo de la barrera hematoencefálica humana y las enzimas hepáticas, REZOLSTA no se debe usar en pacientes pediátricos menores de 3 años.

El potencial carcinogénico de darunavir se evaluó mediante administración por sonda oral en ratones y ratas de hasta 104 semanas. Se administraron dosis diaria de 150, 450 y 1.000 mg/kg a ratones y dosis de 50, 150 y 500 mg/kg a ratas. Se observaron incrementos relacionados con la dosis en las incidencias de adenomas y carcinomas hepatocelulares en machos y hembras de las dos especies. Se observaron adenomas de células foliculares del tiroides en ratas macho. La administración de darunavir no causó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de ningún otro neoplasma benigno o maligno en ratones o ratas. Los tumores hepatocelulares y tiroideos observados en roedores tienen una relevancia que se considera limitada para los seres humanos. La administración repetida de darunavir a ratas causó inducción de las enzimas microsomales hepáticas y aumentó la eliminación de la hormona tiroidea, lo que predispone a las ratas, pero no a los seres humanos, a neoplasmas en el tiroides. Con las dosis más altas probadas, las exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) a darunavir cuando se administra conjuntamente con ritonavir estuvieron entre 0,4- y 0,7-veces (ratones) y 0,7- y 1-veces (ratas) las observadas en seres humanos con las dosis terapéuticas recomendadas.

Después de 2 años de administración de darunavir con exposiciones iguales o inferiores a la exposición humana, se observaron cambios renales en ratones (nefrosis) y ratas (nefropatía progresiva crónica).

Darunavir no fue mutágeno ni genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* que incluyeron pruebas de mutación inversa bacteriana (Ames), aberración cromosómica con linfocitos humanos y micronúcleos *in vivo* en ratones.

Cobicistat

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se observaron efectos teratógenos en estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en ratas y conejos. En ratas, los cambios de osificación en la columna vertebral y las esternebras de fetos se produjeron con una dosis que causó toxicidad importante a las madres.

Los estudios *ex vivo* realizados en conejos y los estudios *in vivo* realizados en perros sugieren que cobicistat tiene un potencial bajo de prolongación del QT, y puede prolongar ligeramente el intervalo de RP y reducir la función ventricular izquierda con concentraciones medias al menos 10 veces mayores que la exposición humana a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

Un estudio de carcinogenicidad de cobicistat a largo plazo realizado en ratas reveló un potencial carcinogénico específico de esta especie, pero que no se considera relevante en el ser humano. Un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hipromelosa
Dióxido de sílica coloidal
Celulosa microcristalina silicificada
Crospovidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Macrogol 3350
Dióxido de titanio
Talco
Óxido de hierro rojo
Óxido de hierro negro

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años
6 semanas tras la primera apertura del frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), de color blanco que contiene 30 comprimidos, provisto de un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y un precinto sellado por inducción.
Caja con tamaño para un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/967/001

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

Fecha de la primera autorización: 19 de noviembre de 2014

Fecha de la última renovación: 31 de julio de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2025

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