

BULA (CCDS 0113)

PREZISTA®

comprimidos revestidos

darunavir

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 300 mg em frasco com 120 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 75 mg em frasco com 480 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 150 mg em frasco com 240 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (maiores de 6 anos)

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O darunavir, princípio ativo de **Prezista**[®], atua inibindo a protease do vírus da AIDS, prevenindo a formação de partículas virais infectantes maduras.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Adultos

Prezista[®], em associação com dose baixa de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), causador da AIDS.

Pacientes Pediátricos

Prezista[®], em associação com dose baixa de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), causador da AIDS, em pacientes pediátricos acima de 6 anos de idade e que tem experiência em tratamento antirretroviral.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Você não deve tomar **Prezista**[®] se apresentar hipersensibilidade ao darunavir ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

O darunavir e o ritonavir não devem ser tomados juntamente com os seguintes medicamentos: astemizol, alfuzosina (usada no tratamento de próstata aumentada), sildenafil (quando usado no tratamento de hipertensão arterial

pulmonar), terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida e alcaloides do ergot (por exemplo: ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina).

Advertências

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

Prezista®/ritonavir não deve ser usado em crianças com idade inferior a 3 anos tendo em vista que observou-se toxicidade em ratos juvenis que receberam doses de darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) até os dias 23 a 26 de idade.

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

Prezista® só deve ser utilizado em combinação com 100 mg de ritonavir como um potencializador farmacocinético.

O aumento da dose de ritonavir não afeta de forma significativa as concentrações de darunavir e não é recomendado.

Durante o programa de desenvolvimento clínico, a ocorrência de reações cutâneas graves, que podem vir acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, foi observada em pacientes tratados com **Prezista®**.

Em caso de desenvolvimento de sinais ou sintomas de reações cutâneas graves, entre imediatamente em contato com seu médico, pois poderá ser necessário parar o tratamento com Prezista®. Essas reações incluem, mas não se limitam a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar generalizado, fadiga, dores musculares ou nas articulações, bolhas, lesões orais, conjuntivite e hepatite.

Em pacientes tomando **Prezista**[®] e raltegravir, pode ocorrer mais frequentemente erupção cutânea (geralmente de grau leve ou moderado) do que em pacientes tomando cada medicamento separadamente.

A ocorrência de erupção cutânea foi na maioria das vezes de leve a moderada, ocorrendo frequentemente nas primeiras quatro semanas de tratamento e desaparecendo com a administração contínua.

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

Pacientes idosos

Se você tem idade acima de 65 anos, o médico decidirá se você pode ser tratado com **Prezista**[®]/ritonavir.

Pacientes com condições coexistentes

Insuficiência hepática

Não há dados relacionados ao uso de **Prezista**[®]/ritonavir quando coadministrados a pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, recomendações específicas de dosagem não podem ser feitas. **Prezista**[®]/ritonavir devem ser administrados com precaução em pacientes com insuficiência hepática grave. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada, com base em dados que demonstraram que os parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio de darunavir em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada foram comparáveis com àqueles em indivíduos saudáveis.

Hepatotoxicidade

Seu médico irá solicitar exames de sangue antes do tratamento com **Prezista**[®] ser iniciado.

Se você tem história de doença hepática, incluindo hepatite crônica ativa B ou C, pode ocorrer piora da função do fígado, incluindo evento adverso hepático grave, durante a terapia antirretroviral combinada. Nesse caso, seu médico irá solicitar exames de sangue frequentemente porque você pode ter mais chances de desenvolver problemas hepáticos. Se houver evidência de piora da doença hepática, o médico decidirá se é necessário interromper ou descontinuar o tratamento. Essas evidências podem incluir pele ou olhos amarelados, escurecimento da urina, fezes de cor pálida, náusea, vômito, perda de apetite, dor ou sensibilidade na região abaixo das suas costelas, do lado direito.

Insuficiência renal

Se você tem doença renal não há problema em tomar **Prezista**[®]/ritonavir.

Pacientes hemofílicos

Se você tem hemofilia do tipo A ou B, pode ocorrer aumento de sangramento durante o tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir.

Hiperglicemia

A ocorrência de diabetes mellitus, aumento da taxa de açúcar no sangue ou piora de diabetes mellitus preexistente tem sido relatada em pacientes recebendo terapia antirretroviral, incluindo inibidores de protease.

Redistribuição de gordura e elevação de lipídeos

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada com a redistribuição da gordura do corpo (lipodistrofia) em pacientes infectados pelo HIV. Assim, no exame clínico o médico deverá incluir a avaliação para sinais físicos de redistribuição da gordura. Os níveis de lipídeos séricos e a taxa de açúcar no sangue em jejum também deverão ser avaliados. O tratamento das alterações em lipídeos fica a critério do médico.

Síndrome da reconstituição imune

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de **Prezista**[®] em combinação com ritonavir sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas. No entanto, alguns pacientes apresentaram tontura durante o tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir. O médico decidirá se você pode ou não dirigir veículos ou utilizar máquinas.

Interações Medicamentosas

O darunavir e o ritonavir são inibidores da isoenzima CYP3A. A coadministração de **Prezista**[®] e ritonavir com medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de tais medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e eventos adversos.

Prezista[®]/ritonavir não devem ser coadministrados com medicamentos com depuração altamente dependente da isoenzima CYP3A e para os quais o aumento das concentrações plasmáticas está associado a eventos sérios e/ou

com risco de vida (índice terapêutico estreito). Esses medicamentos incluem astemizol, alfuzosina (usada no tratamento de próstata aumentada), sildenafil (quando usado para tratamento de hipertensão arterial pulmonar), terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimizida e alcaloides do ergot (por exemplo: ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina).

A rifampicina é um potente indutor do metabolismo do citocromo P450. **Prezista**[®]/ritonavir não devem ser utilizados em combinação com rifampicina, pois a coadministração pode causar reduções significantes nas concentrações plasmáticas de darunavir. Esse fato pode resultar em perda do efeito terapêutico do **Prezista**[®].

Prezista[®]/ritonavir não devem ser usados concomitantemente com produtos contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*), pois a coadministração pode causar reduções significantes nas concentrações plasmáticas de darunavir e resultar em perda do efeito terapêutico de **Prezista**[®].

Medicamentos antirretrovirais

Inibidor da Transferência da Cadeia pela Integrase

raltegravir

Alguns estudos clínicos sugerem que o raltegravir pode causar uma diminuição modesta nas concentrações plasmáticas de darunavir. No momento, o efeito do raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir, aparentemente, não é clinicamente relevante. A coadministração de **Prezista**[®] com baixas doses de ritonavir e raltegravir pode ser usada sem ajustes de dose.

Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRNs)

didanosina

Prezista[®]/ritonavir (600/100 mg 2 vezes ao dia) não afetou significativamente a exposição de didanosina. A combinação de **Prezista**[®] coadministrado com baixa dose de ritonavir e didanosina pode ser usada sem ajustes de dose.

Como é recomendado que a didanosina seja administrada com o estômago vazio deve-se administrá-la 1 hora antes ou 2 horas depois de **Prezista**[®]/ritonavir (que são administrados com alimentos).

tenofovir

Não é necessário ajustar as doses de **Prezista**[®], ritonavir ou tenofovir quando esses fármacos são coadministrados.

Outros ITRNs

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

Inibidores da Transcriptase Reversa Não-análogos de Nucleosídeos (ITRNN)

etravirina

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

efavirenz

A combinação de **Prezista**[®]/ritonavir e efavirenz pode ser usada sem ajustes da dose.

nevirapina

A combinação de **Prezista**[®]/ritonavir e nevirapina pode ser usada sem ajustes da dose.

rilpivirina

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

Inibidores de protease (IPs) do HIV

ritonavir

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

lopinavir/ritonavir

Não se recomenda combinar lopinavir/ritonavir e **Prezista**[®] com ou sem dose baixa adicional de ritonavir.

saquinavir

Não se recomenda combinar saquinavir e **Prezista**[®], com ou sem dose baixa de ritonavir.

atazanavir

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) e atazanavir (300 mg uma vez ao dia) demonstrou que a exposição sistêmica ao darunavir e atazanavir não foi significativamente afetada quando

ambos foram coadministrados. O atazanavir pode ser coadministrado com **Prezista**[®]/ritonavir.

indinavir

Quando coadministrado com **Prezista**[®]/ritonavir, um ajuste na dose de indinavir de 800 mg duas vezes ao dia para 600 mg duas vezes ao dia pode ser justificado em caso de intolerância.

Outros Inibidores de Protease do HIV

A coadministração de **Prezista**[®]/ ritonavir e de outros Inibidores de Protease além de lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir e indinavir não foi estudada. Portanto, tal coadministração não é recomendada.

Antagonista CCR5

Quando usado em combinação com **Prezista**[®]/ritonavir, a dose de maraviroque deve ser de 150 mg duas vezes ao dia. Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e maraviroque (150 mg duas vezes ao dia) mostrou que na presença de **Prezista**[®]/ritonavir a exposição de maraviroque foi aumentada próximo de 305%. Não existe efeito aparente do maraviroque na exposição de darunavir/ritonavir.

Outros medicamentos

Antiarrítmicos (bepridil, lidocaína sistêmica, quinidina e amiodarona)

A exposição ao bepridil, lidocaína, quinidina e amiodarona pode ser aumentada quando coadministrados com **Prezista**[®]/ritonavir. Recomenda-se cautela.

digoxina

Recomenda-se que uma dose mais baixa de digoxina deve ser inicialmente prescrita e deve haver titulação de dose para que se obtenha o efeito clínico

desejado quando coadministrada com **Prezista**[®]/ritonavir. A concentração sérica de digoxina deve ser monitorada para ajudar na titulação.

Anticoagulantes

As concentrações de varfarina podem ser afetadas quando ela é coadministrada com **Prezista**[®]/ritonavir. Recomenda-se cautela.

Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina)

fenobarbital e fenitoína

Prezista[®]/ritonavir não devem ser usados em combinação com esses medicamentos, pois a coadministração pode causar reduções significantes nas concentrações plasmáticas de darunavir, resultando em perda do efeito terapêutico de **Prezista**[®].

carbamazepina

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg 2 vezes ao dia) e a carbamazepina (200 mg 2 vezes ao dia) mostrou que a exposição ao darunavir, administrado concomitantemente ao ritonavir não foi afetada pela carbamazepina. Não se recomenda ajuste de dose para **Prezista**[®]/ritonavir. Se houver necessidade de associar **Prezista**[®]/ritonavir e a carbamazepina, os pacientes devem ser monitorados para eventos adversos potenciais relacionados à carbamazepina. As concentrações da carbamazepina devem ser monitoradas e a sua dose deve ser titulada para uma resposta adequada.

antimaláricos

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e artemisina/lumefantrina (80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas) mostrou um aumento na exposição a lumefantrina de 2,75 vezes, enquanto a exposição ao darunavir não foi afetada. A exposição a artemisinina e

ao seu metabólito ativo, di-hidroartemisina, diminuiu em 16% e 18%, respectivamente. A combinação de **Prezista**[®] e artemisina/lumefantrina pode ser utilizada sem ajustes de dose; no entanto, devido ao aumento na exposição a lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.

Bloqueadores de canais de cálcio

A exposição aos bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo, felodipina, nifedipina, nicardipina) pode aumentar quando **Prezista**[®]/ritonavir é coadministrado. Recomenda-se cautela.

colchicina

O uso concomitante de colchicina e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar a exposição à colchicina. Os seguintes ajustes de dose são recomendados para a colchicina. Para o tratamento de episódios agudos de gota em pacientes usando **Prezista**[®]/ritonavir, a dose recomendada de colchicina é de 0,6 mg, seguida de 0,3 mg após 1 hora. Esse regime de tratamento deve ser repetido por no mínimo 3 dias. Para a profilaxia de episódios agudos de gota em pacientes tratados com **Prezista**[®]/ritonavir, é recomendado que a dose de colchicina seja de 0,3 mg uma vez ao dia ou uma vez em dias alternados. Para o tratamento de pacientes com Febre Familiar do Mediterrâneo tratados com **Prezista**[®]/ritonavir, a dose máxima de colchicina é de 0,6 mg ao dia (deve ser administrado em doses de 0,3 mg, duas vezes ao dia). **Prezista**[®]/ritonavir e colchicina não devem ser administrados em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

claritromicina

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

dexametasona

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

bosentana

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

fluticasona

O uso concomitante de fluticasona por inalação e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de fluticasona. Alternativas devem ser consideradas, particularmente para uso a longo prazo.

Antivirais de ação direta para o Vírus da Hepatite C (HCV)

Inibidores de protease NS3-4A

boceprevir

Num estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e boceprevir (800 mg três vezes ao dia), a exposição a darunavir foi

reduzida em 44% e a exposição a boceprevir foi reduzida em 32%. Não é recomendado coadministrar **Prezista**[®]/ritonavir com boceprevir.

telaprevir

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

Inibidores da HMG-CoA redutase

lovastatina e sinvastatina

O uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com lovastatina e sinvastatina não é recomendado.

atorvastatina

Quando a administração de atorvastatina e de **Prezista**[®]/ritonavir for desejada, recomenda-se iniciar com uma dose de 10 mg de atorvastatina uma vez ao dia. Um aumento gradual da dose de atorvastatina pode ser feito até a resposta clínica.

pravastatina

Prezista[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) aumentaram em aproximadamente 80% a exposição a uma dose única de pravastatina (40 mg), mas apenas em um subgrupo de pacientes. Até o momento, a relevância clínica dessa interação é desconhecida. Quando a administração da pravastatina e de **Prezista**[®]/ritonavir for necessária, recomenda-se iniciar com a dose mais baixa possível da pravastatina e titular até os efeitos clínicos desejados com monitoração da segurança.

rosuvastatina

Um estudo de interação avaliando **Prezista**[®]/rtv (600/100 mg duas vezes ao dia) em combinação com rosuvastatina (10 mg por dia) resultou em um aumento na exposição à rosuvastatina. É recomendado iniciar com a dose mais baixa possível de rosuvastatina e titular até o efeito clínico desejado enquanto se monitora a segurança.

Antagonistas de receptor H_2 e inibidores de bomba de próton

Prezista[®]/ritonavir pode ser coadministrado com antagonistas de receptor H_2 e inibidores de bomba de próton sem ajustes da dose.

Beta-agonistas inalatórios (salmeterol)

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

Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, sirolimo)

A exposição a ciclosporina, tacrolimo ou sirolimo pode estar aumentada quando esses fármacos são coadministrados com **Prezista**[®]/ritonavir. Recomenda-se o monitoramento terapêutico do agente imunossupressor quando coadministrado com **Prezista**[®]/ritonavir.

cetoconazol, itraconazol e voriconazol

O uso sistêmico concomitante de cetoconazol, itraconazol ou voriconazol e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir. Simultaneamente, as concentrações plasmáticas de cetoconazol ou itraconazol podem ser aumentadas pelo **Prezista**[®]/ritonavir. Quando a coadministração for necessária, a dose diária de cetoconazol ou itraconazol não deve exceder 200 mg. Concentrações plasmáticas de voriconazol podem ser reduzidas na

presença de darunavir/ritonavir. Voriconazol não deve ser administrado para pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir a não ser que uma avaliação da relação risco/benefício justifique o seu uso.

Buprenorfina/naloxona

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

metadona

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

Contraceptivos a base de estrogênio

Em um estudo de interação com **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg 2 vezes ao dia) e etinilestradiol e noretindrona demonstrou que a concentração dos hormônios está diminuída. Portanto, métodos alternativos contraceptivos não-hormonais são recomendados.

Medicamentos para disfunção erétil (inibidores da PDE-5)

- Tratamento de disfunção erétil

O uso concomitante de inibidores de PDE-5, para o tratamento de disfunção erétil, com **Prezista**[®]/ritonavir deve ser realizado com cautela. Se o uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com sildenafil, vardenafil ou tadalafila for indicado recomenda-se uma única dose de sildenafil não excedendo 25 mg em 48 horas, uma dose única de vardenafil não excedendo 2,5 mg em 72 horas ou uma dose única de tadalafila não excedendo 10 mg em 72 horas.

- Tratamento de hipertensão arterial pulmonar

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

rifabutina

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

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS)

A exposição à sertralina e à paroxetina foi reduzida em 49% e 39%, respectivamente, na presença de **Prezista**[®]/ritonavir. Se os ISRS forem co-administrados com **Prezista**[®]/ritonavir, recomenda-se uma titulação cuidadosa da dose do ISRS com base na avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os pacientes em dose estável de sertralina ou paroxetina que iniciarem o tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir devem ser monitorados quanto a resposta antidepressiva.

Gravidez e Amamentação

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

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

Não existe informação se o darunavir é excretado no leite humano. Os estudos em ratos mostraram que o darunavir é excretado no leite. Devido ao potencial de

transmissão do HIV e o potencial para eventos adversos sérios em bebês, você não deve amamentar durante o tratamento com **Prezista[®]**/ritonavir.

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

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto Físico

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

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

Os comprimidos de **Prezista[®] 300 mg** são ovais, brancos ou cor de laranja.

Os comprimidos de **Prezista[®] 600 mg** são ovais, brancos ou na cor laranja.

Dosagem

A dose recomendada de **Prezista[®]** é de 600 mg duas vezes ao dia.

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

Como usar

Use **Prezista**[®] exatamente da maneira que seu médico prescreveu.

Certifique-se de que você tenha sempre a quantidade suficiente de **Prezista**[®] e ritonavir, para que seu tratamento não seja interrompido, por exemplo, caso você esteja fora da sua casa, precise viajar ou esteja internado em um hospital.

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

Após a terapia com **Prezista**[®] ter sido iniciada, os pacientes devem ser orientados a não alterar a dose nem descontinuar a terapia sem orientação do médico.

Pacientes Pediátricos com experiência no tratamento antirretroviral (6 a < 18 anos de idade):

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

Dose recomendada para pacientes pediátricos com experiência no tratamento antirretroviral (6 a < 18 anos de idade)	
Peso Corpóreo (kg)	Dosagem
>20 kg a <30 kg	375 mg Prezista [®] /50 mg ritonavir duas vezes ao dia
>30 kg a <40 kg	450 mg Prezista [®] /60 mg ritonavir duas vezes ao dia
≥40 kg	600 mg Prezista [®] /100 mg ritonavir duas vezes ao dia

A segurança e a eficácia de **Prezista**[®]/ritonavir em pacientes pediátricos de 3 até idade inferior a 6 anos com e sem experiência anterior em tratamento antirretroviral não foram estabelecidas. **Prezista**[®]/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos.

Disfunção hepática: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada. Não há dados relacionados ao uso de **Prezista**[®]/ritonavir quando coadministrado a pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, não há como fazer recomendação específica de dosagem. Deve-se ter cautela ao utilizar **Prezista**[®]/ritonavir em pacientes com insuficiência hepática grave.

Disfunção renal: não é necessário ajustar a dose de **Prezista**[®]/ritonavir para pacientes com disfunção renal.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Esse medicamento não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

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

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

As reações adversas de grau 3 ou 4 mais frequentes foram aumento das enzimas hepáticas e pancreáticas, hipertrigliceridemia, diarreia,

hipercolesterolemia, cefaleia, dor abdominal e vômitos. Todas as outras reações adversas de grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes.

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

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

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada, também, com anormalidades metabólicas, tais como, aumento de triglicérides, aumento de colesterol, resistência à insulina, aumento do açúcar no sangue e hiperlactatemia.

Aumento de CPK, dor muscular, miosite e, raramente, rabdomiólise tem sido reportados com o uso de inibidores de protease do HIV, particularmente em combinação com ITRNs.

Em pacientes infectados pelo HIV com deficiência imunológica grave no momento do início da terapia antirretroviral combinada, pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas residuais ou assintomáticas (síndrome da reconstituição imune). Também foram relatados distúrbios autoimunes, como doença de Graves, no contexto da síndrome da reconstituição imune.

Reações adversas ocorridas durante a experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização: necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantemática generalizada aguda, que são lesões da pele muito raras.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Se você ingeriu acidentalmente uma dose excessiva de **Prezista®**/ritonavir, procure o médico.

A experiência com a ingestão de uma dose excessiva de **Prezista®**/ritonavir é limitada em seres humanos. Doses únicas de até 3200 mg da solução oral de darunavir isolado e até 1600 mg sob a forma de comprimidos em combinação com ritonavir foram administrados a voluntários sadios sem efeitos sintomáticos adversos.

Não há antídoto específico para a superdose de **Prezista®**. Em geral, o tratamento consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. A critério do médico, a eliminação do ingrediente ativo não absorvido pode ser obtida por vômito ou por lavagem gástrica. A administração de carvão ativado também pode ser utilizada para auxiliar a remoção do ingrediente ativo não absorvido.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Prezista® deve ser guardado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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

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

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

Atividade antiviral *in vitro*

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

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

Resistência *in vitro*

A seleção *in vitro* de HIV-1 selvagem resistente a darunavir foi demorada (>3 anos). Os vírus selecionados foram incapazes de crescer na presença de concentrações de darunavir acima de 400 nM. Os vírus selecionados nessas condições e mostrando sensibilidade diminuída ao darunavir (23 a 50 vezes) abrigavam 2 a 4 substituições de aminoácidos no gene da protease. A identificação de determinantes de sensibilidade diminuída ao darunavir naqueles vírus está sob investigação.

A seleção *in vitro* de HIV-1 resistente a darunavir (53 a 641 vezes o *fold change* [FC] em valores de CE_{50}) de 9 cepas de HIV-1 abrigando múltiplas RAMs a inibidores de protease resultou no surgimento de 22 mutações na protease, das quais L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V e I84V estavam presentes em mais da metade dos 9 isolados resistentes a darunavir. Um mínimo de 8 dessas mutações selecionadas *in vitro* para o darunavir, das quais pelo menos 2 já estavam presentes na protease antes da seleção, foram necessárias na protease do HIV-1 para tornar um vírus resistente (FC>10) a darunavir.

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

Resistência cruzada *in vitro*

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

Sete dos 9 vírus resistentes ao darunavir selecionados de vírus resistentes a inibidores de protease, tinham dados fenotípicos para tipranavir. Seis deles mostraram um $FC < 3$ na CE_{50} para tipranavir, indicativo de resistência cruzada limitada entre esses dois inibidores de protease.

A ocorrência de resistência cruzada entre darunavir e os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos, os Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos, os Inibidores de Entrada ou o Inibidor Integrase não é provável, pois os alvos virais para esses inibidores são diferentes.

Propriedades Farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de **Prezista**[®], coadministrado com ritonavir, foram avaliadas em voluntários sadios adultos e em pacientes infectados pelo HIV-1. A exposição ao darunavir foi maior em pacientes infectados pelo HIV-1 do que em voluntários sadios. A exposição aumentada ao darunavir em pacientes infectados pelo HIV-1 em comparação a voluntários sadios pode ser explicada pelas maiores concentrações de glicoproteína ácida alfa-1 em pacientes infectados pelo HIV-1, resultando em maior ligação do darunavir a essa proteína e, portanto, maiores concentrações plasmáticas.

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

Absorção

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

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de **Prezista**[®] isolado foi, aproximadamente, 37% e aumentou para aproximadamente 82% na presença de 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia. O efeito de potencialização

da farmacocinética pelo ritonavir foi um aumento de aproximadamente 14 vezes na exposição sistêmica ao darunavir quando uma dose única de 600 mg de **Prezista**[®] foi administrada oralmente em combinação com ritonavir (100 mg 2x/dia).

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

Distribuição

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

Metabolismo

Experimentos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos indicam que o darunavir sofre, principalmente, metabolismo oxidativo. O darunavir é extensivamente metabolizado pelo sistema CYP hepático e quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A. Um estudo com ¹⁴C-darunavir em voluntários sadios mostrou que a maior parte da radioatividade no plasma após uma dose única de 400/100 mg de **Prezista**[®]/ritonavir deveu-se ao fármaco mãe. Pelo menos 3 metabólitos oxidativos do darunavir foram identificados em seres humanos; todos mostraram atividade que foi pelo menos 10 vezes menor que a atividade do darunavir contra o HIV selvagem.

Eliminação

Após uma dose de 400/100 mg de ¹⁴C-darunavir/ritonavir, aproximadamente, 79,5% e 13,9% da dose de ¹⁴C-darunavir administrada pode ser recuperada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir inalterado representou,

aproximadamente, 41,2% e 7,7% da dose administrada, nas fezes e na urina, respectivamente. A meia-vida de eliminação terminal do darunavir foi, aproximadamente, 15 horas quando combinado com ritonavir. A depuração intravenosa de darunavir isolado (150 mg) e na presença de dose baixa de ritonavir foi 32,8 L/h e 5,9 L/h, respectivamente.

Populações especiais

Crianças

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir em 74 pacientes pediátricos com experiência anterior no tratamento, na faixa etária de 6 a <18 anos de idade e pesando pelo menos 20 kg, mostrou que a administração de doses baseadas no peso corpóreo resultou em exposição ao darunavir comparável a adultos recebendo **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg 2x/dia). Os valores medianos da AUC_{12h} e C_{0h} de darunavir (faixa), nesta população de pacientes pediátricos foram 63,670 ng.h/mL (33,527; 115,360) e 3,888 ng.h/mL (1,836; 7,821), respectivamente.

Idosos

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

Sexo

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

Doença renal

Os resultados de um estudo com ¹⁴C-darunavir/ritonavir mostrou que aproximadamente 7,7% da dose de darunavir administrada é excretada na urina com o fármaco inalterado.

Embora **Prezista**® não tenha sido estudado em pacientes com insuficiência renal, a análise da farmacocinética da população mostrou que a farmacocinética de **Prezista**® não foi significativamente afetada em pacientes infectados pelo HIV com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina: 30-60 mL/min, n=20).

Disfunção hepática

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

Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicologia em animais foram conduzidos com darunavir isolado em camundongos, ratos e cães e em combinação com ritonavir em ratos e cães. Em estudos de toxicidade crônica em ratos e cães, houve apenas efeitos limitados do tratamento com darunavir. No rato, os órgãos alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, o fígado e a tireoide, observados com 100 mg/kg/dia e acima e em exposições abaixo dos níveis clínicos. Uma redução variável, mas limitada, dos parâmetros relacionados aos glóbulos vermelhos foi observada, junto com aumentos no tempo de tromboplastina parcial ativada. As alterações observadas no fígado e

na tireoide foram consideradas como reflexo de uma resposta adaptativa a indução enzimática no rato, mais que um efeito adverso. Em estudos de toxicidade combinada com ritonavir, não foram relatados órgãos-alvo adicionais de toxicidade em ratos. No cão, não foram identificados achados de toxicidade importantes ou órgãos-alvo em doses até 120 mg/kg/dia e exposições equivalentes à exposição clínica na dose recomendada.

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

encefálica humana e enzimas hepáticas, **Prezista**[®]/ritonavir não deve se administrado em pacientes com idade inferior a 3 anos.

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

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Descrição dos estudos clínicos em adultos

Os estudos em pacientes adultos POWER 1 e POWER 2 são de fase IIb, controlados, randomizados, em pacientes com um nível alto de resistência a inibidores de protease, e compostos por 2 fases: uma fase parcialmente cega de determinação da dose e uma segunda parte de longo prazo na qual todos os

pacientes randomizados para **Prezista**[®]/ritonavir receberam a dose recomendada de 600/100 mg duas vezes ao dia.

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

As características demográficas e da linha de base eram equilibradas entre o braço **Prezista**[®]/ritonavir e o braço do comparador. Em ambos os estudos combinados, os 131 pacientes recebendo 600/100 mg de **Prezista**[®]/ritonavir duas vezes ao dia tinham mediana de idade de 43 anos (27-73 anos), 89% eram do sexo masculino, 81% brancos, 10% negros e 7% hispânicos. Na linha de base, a média da carga viral era 4,61 log₁₀ cópias/mL e a mediana da contagem de células CD4 era igual a 153 células/mm³ (3-776 células/mm³). A mediana do *fold change* do darunavir era 4,3. No braço recebendo 600/100 mg de **Prezista**[®]/ritonavir duas vezes ao dia, os pacientes tinham tido exposição prévia a uma média de 4 inibidores de protease, 5 ITRNs e 1 ITRNN versus 4 inibidores de protease, 6 ITRNs e 1 ITRNN no braço do comparador. Vinte por cento dos pacientes no grupo **Prezista**[®]/ritonavir haviam usado enfuvirtida anteriormente versus 17% dos pacientes no braço do comparador.

A resposta virológica definida como uma redução na carga viral plasmática de pelo menos 1,0 log₁₀ em relação a linha de base, foi avaliada em pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir mais um esquema padrão disponível versus o grupo controle recebendo um esquema de inibidor de protease selecionado pelo investigador mais um esquema padrão disponível. O esquema padrão disponível consistia de pelo menos 2 ITRNs com ou sem enfuvirtida. Com base no teste para resistência e história médica prévia, os inibidores de protease selecionados

no braço controle incluíram: lopinavir/ritonavir em 36%, (fos)amprenavir em 34%, saquinavir em 35% e atazanavir em 17%.

Vinte e três por cento dos pacientes do grupo controle usaram inibidores de protease com *booster* duplo.

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

POWER 3: dados adicionais de eficácia de **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) foram obtidos de pacientes adultos previamente expostos a tratamento participando dos estudos não randomizados TMC114-C215. Na Semana 48, 334 pacientes foram incluídos na análise de eficácia do POWER 3 que haviam iniciado o tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir na dose recomendada de 600/100 mg duas vezes ao dia. O esquema padrão disponível era constituído de pelo menos 2 ITRNs com ou sem enfuvirtida. Os critérios de entrada no estudo eram os mesmos dos estudos POWER 1 e POWER 2 e as características da linha de base eram comparáveis aos dois estudos. A média da carga viral plasmática basal era 4,58 log₁₀ cópias/mL e a mediana da contagem de células CD4+ era 120 células/mm³ (0 - 831 células/mm³). A mediana do *fold change* do darunavir era 3,2. Os pacientes tinham exposição prévia a uma média de 5 inibidores de protease, 6 ITRNs e 2 ITRNNs, 32% tinham uso anterior de enfuvirtida.

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

Resultados	POWER 1 e POWER 2 - dados agrupados			POWER 3
	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N=131	Controle N=124	Diferença do tratamento (IC de 95% da diferença)	Prezista [®] /ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia N=334
Alteração média em log da carga	- 1,69	- 0,37	- 1,32 (-1,58; - 1,05)	- 1,62

viral em relação ao basal($\log_{10}$ cópias/mL) ^a				
Proporção de pacientes com redução da carga viral $\geq 1 \log_{10}$ em relação ao basal ^{d4}	81 (61,8%)	20 (16,1%)	45,7% (35,0%; 56,4%) ^e	196 (58,7%)
Carga viral < 400 cópias/mL ^{d4}	72 (55,0%)	18 (14,5%)	40,4% (29,8%; 51,1%) ^e	183 (54,8%)
Carga viral < 50 cópias/mL ^{d4}	59 (45,0%)	14 (11,3%)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^e	155 (46,4%)
Alteração mediana da contagem de células CD4+ em relação ao basal ($\times 10^6/L$) ^c	103	17	86 ^b (57; 114)	105

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

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

A análise de eficácia na 48^a semana do POWER 3 confirmou a redução na carga viral e o aumento na contagem de CD4 observado nos estudos POWER 1

e POWER 2. Entre os 334 pacientes incluídos na análise de 48 semanas, 59% tinham resposta virológica definida como uma redução de pelo menos 1,0 log₁₀ na carga viral plasmática em relação ao basal e 46% dos pacientes atingiram carga viral < 50 cópias/mL.

Análises dos dados até 96 semanas de tratamento nos estudos POWER demonstraram eficácia antirretroviral e benefício imunológico mantidos. O tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) resultou em 56,4% (POWER 1 e 2) e 52,2% (POWER 3) dos pacientes com diminuição de no mínimo 1 log₁₀ da carga viral em relação ao basal. 38,9% (POWER 1 e 2) e 42,1% (POWER 3) dos pacientes atingiram carga viral < 50 cópias/mL. Na Semana 96, 49,6% (POWER 1 e 2) e 50,0% (POWER 3) dos pacientes atingiram menos de 400 cópias de carga viral/mL. A diminuição média do nível de carga viral em comparação ao basal foi de 1,58 (POWER 1 e 2) e 1,43 (POWER 3) log₁₀ cópias/mL e aumento médio da contagem de células CD4+ de 133 x 10⁶ células/L (POWER 1 e 2) e 103 x 10⁶ células/L (POWER 3) foi observado. Dos 206 pacientes que responderam com supressão viral completa (< 50 cópias/mL) na Semana 48, 177 pacientes (86% dos respondedores na Semana 48) se mantiveram respondedores na Semana 96.

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

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

Resistência cruzada in vivo com outros inibidores de protease

Dos vírus isolados de pacientes com falha virológica por rebote com **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg 2x/dia dos Estudos POWER e DUET, 85% que

eram sensíveis ao darunavir na linha de base desenvolveram diminuição da sensibilidade ao darunavir durante o tratamento. No mesmo grupo de pacientes, 71% dos vírus que eram sensíveis ao tipranavir na linha de base permaneceram sensíveis após o tratamento. Nos Estudos POWER, os pacientes com resistência ao tipranavir ($FC > 3$) na linha de base mostraram uma alteração média de $-1,38 \log_{10}$ na carga viral na 24ª semana. A resistência cruzada com outros inibidores de protease não pode ser estudada nos Estudos POWER e DUET, pois a maioria dos vírus na linha de base já eram resistentes a esses inibidores de protease. Os pacientes sem sensibilidade a nenhum dos inibidores de protease na linha de base (excluindo tipranavir) mostraram uma alteração média de $-1,57 \log_{10}$ na carga viral na 24ª semana.

Genótipo ou fenótipo na linha de base e desfecho virológico

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

Resposta (carga viral < 50 cópias/mL na Semana 24) ao Prezista®/ritonavir (600/100 mg 2x/dia) por genótipo de linha de base* e por uso de enfuvirtida: análises tratadas dos estudos POWER e DUET

Número de mutações na linha de base *	Todos % n/N	Não usaram/ não-naïve para enfuvirtida % n/N	Naïve para enfuvirtida % n/N
Todos os intervalos	45% 455/1.014	39% 290/741	60% 165/273
0-2	54% 359/660	50% 238/477	66% 121/183
3	39% 67/172	29% 35/120	62% 32/52
≥ 4	12% 20/171	7% 10/135	28% 10/36

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

O fenótipo basal de darunavir (substituição em suscetibilidade relativa à referência) mostrou ser um fator preditivo de resultado virológico.

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

Resposta (carga viral <50 cópias/mL na Semana 24) ao Prezista®/ritonavir 600/100 mg 2x/dia em relação a linha de base do fenótipo de darunavir e por uso da enfuvirtida: análises tratadas dos estudos POWER e DUET.

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

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

Descrição dos estudos clínicos em pacientes pediátricos

O estudo DELPHI de fase II aberto, avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de **Prezista®**/ritonavir em 80 pacientes pediátricos na faixa etária de 6 a < 18 anos de idade com experiência prévia em tratamento

antirretroviral e pesando pelo menos 20 kg. Na semana 24, a taxa de resposta virológica foi avaliada em pacientes pediátricos recebendo **Prezista®**/ritonavir e combinação com outros agentes antirretrovirais (veja o item Posologia para recomendação de dose por peso corpóreo). As combinações mais usuais de agentes antirretrovirais utilizados no tratamento dos pacientes neste estudo são apresentadas na Tabela abaixo. A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral no plasma de pelo menos $1,0 \log_{10}$ *versus* ao basal. A média basal da carga viral no plasma foi de $4,64 \log_{10}$ cópias/mL e a mediana basal da contagem de células CD4+ foi de 330×10^6 células/L (faixa: 6 a 1.505×10^6 células/L).

No estudo, os pacientes que estavam em risco de descontinuar a terapia devido à intolerância ao ritonavir solução oral (exemplo: aversão ao gosto) tiveram permissão para trocar pela formulação em cápsula. Dos 44 pacientes que estavam tomando ritonavir em solução oral, 23 efetuaram a troca para formulação em cápsula de 100 mg e excederam a dosagem de ritonavir baseada no peso corpóreo sem alterações de segurança observadas.

Na semana 24, 73,8% dos pacientes pediátricos tiveram diminuição da carga viral da linha de base de pelo menos $1,0 \log_{10}$. A proporção de pacientes pediátricos que alcançaram carga viral indetectável (carga viral <50 cópias/mL) foi de 50,0% e a proporção de pacientes pediátricos com carga viral de <400 cópias/mL foi de 63,8%. A alteração plasmática média da carga viral da linha de base foi $-1,98 \log_{10}$ cópias/mL. A média de contagem de células CD4+ da linha de base foi de 117×10^6 células/L.

Número de antirretrovirais mais usuais no tratamento com antirretrovirais

Antirretrovirais no tratamento Número de antirretrovirais n(%)	DRV/rtv N = 80
Combinações de classes de antirretrovirais	29 (36,3)
2 ITRNs somente	22 (27,5)

3 ITRNs somente	4 (5,0)
ENF + 1 ITRN	12 (15,0)
ENF + 2 ITRNs	6 (7,5)
ENF + 3 ITRNs	7 (8,8)
Outros	

N = número de pacientes, n = número de pacientes com observações ITRNN: EFV, nevirapina, ITRN, 3TC, tenofovir, ZDV (AZT), ddI, d4T, ABC, FTC, FI, ENF.

Doses combinadas fixas de ITRN listadas são usadas em alguns pacientes.

Somente as terapias iniciais (por exemplo: como determinada no Dia 7) foram consideradas.

INDICAÇÕES

Adultos

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

Pacientes Pediátricos

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

CONTRAINDICAÇÕES

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

O darunavir e o ritonavir são ambos inibidores da isoenzima CYP3A do citocromo P450 e, portanto, **Prezista**[®]/ritonavir não devem ser administrados concomitantemente com medicamentos com depuração altamente dependente da CYP3A e para os quais o aumento das concentrações plasmáticas está associado a eventos sérios e/ou com risco de vida (de faixa terapêutica estreita). Esses medicamentos incluem astemizol, alfuzosina, sildenafil (quando usado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar), terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida e alcaloides do ergot (por exemplo: ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina).

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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

POSOLOGIA

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

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

Adultos

A dose recomendada de **Prezista**[®] é 600 mg duas vezes ao dia, tomados com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia junto com uma refeição. O tipo de

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

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

Pacientes Pediátricos

Pacientes pediátricos previamente expostos a tratamento antirretroviral (6 a < 18 anos de idade): A dose recomendada de **Prezista**[®]/ritonavir para pacientes pediátricos (6 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 20 kg) está embasada no peso corpóreo (veja a tabela abaixo) e não pode exceder a dose recomendada para adultos (600/100 mg duas vezes ao dia). **Prezista**[®] comprimidos deve ser tomado com ritonavir duas vezes ao dia com alimentos. O tipo de alimento não interfere na exposição ao darunavir.

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

A segurança e a eficácia de **Prezista**[®]/ritonavir em pacientes pediátricos de 3 até idade inferior a 6 anos com e sem experiência anterior em tratamento antirretroviral não foram estabelecidas. **Prezista**[®]/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos.

Disfunção hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados relacionados ao uso de **Prezista**[®]/ritonavir quando coadministrado a pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, não há

como fazer recomendação específica de dosagem. Deve-se ter cautela ao utilizar **Prezista**[®]/ritonavir em pacientes com insuficiência hepática grave.

Disfunção renal

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

ADVERTÊNCIAS

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

Prezista[®]/ritonavir não deve ser usado em crianças com idade inferior a 3 anos tendo em vista que observou-se toxicidade em ratos juvenis que receberam doses de darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) até os dias 23 a 26 de idade.

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

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

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

combinação com dose baixa de ritonavir como um potencializador farmacocinético.

O aumento da dose de ritonavir não afeta de forma significativa as concentrações de darunavir e não é recomendado.

Reações cutâneas graves

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

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

Erupção cutânea ocorreu mais comumente em pacientes com experiência anterior no tratamento antirretroviral recebendo regimes contendo **Prezista**[®]/rtv mais raltegravir comparado a pacientes recebendo **Prezista**[®]/rtv sem raltegravir ou raltegravir sem **Prezista**[®]/rtv. No entanto, erupção cutânea considerada relacionada à medicação ocorreu em taxas similares para todos os três grupos. Estas erupções cutâneas foram consideradas de intensidade leve a moderada e não limitaram a terapia; não houve descontinuação devida à erupção cutânea.

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

Pacientes com condições coexistentes

Insuficiência hepática

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

Os casos pós-comercialização de danos hepáticos, incluindo algumas fatalidades, foram relatados. Estes ocorreram geralmente nos pacientes com doença avançada pelo HIV-1 que receberam várias medicações concomitantes, tendo comorbidades incluindo coinfeção de hepatite B ou C e/ou desenvolvimento da síndrome da reconstituição imune. Uma relação causal com a terapia de **Prezista**[®]/ritonavir não tem sido estabelecida.

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

Em caso de evidência de uma nova ou piora da disfunção hepática (incluindo aumento clinicamente significativo de enzimas hepáticas e/ou de sintomas tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, hipersensibilidade

hepática e hepatomegalia) em pacientes que utilizam **Prezista®**/ritonavir, deve-se considerar a interrupção ou descontinuação do tratamento.

Insuficiência renal

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

Pacientes hemofílicos

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

Hiperglicemia

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

Distribuição lipídica e transtornos metabólicos

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada com a redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em pacientes infectados pelo HIV. As consequências a longo prazo desses eventos são desconhecidas e o conhecimento do mecanismo de ação é incompleto. Foi levantada a hipótese de uma conexão entre lipomatose visceral e inibidores de protease e lipoatrofia e ITRNs. Um maior risco de lipodistrofia foi associado com fatores individuais, tais como idade avançada e fatores relacionados ao fármaco, tais como maior duração do tratamento antirretroviral e transtornos metabólicos associados. O exame clínico deve incluir a avaliação para sinais físicos de redistribuição da gordura. Deve-se levar em consideração a medida dos lipídeos séricos e a glicemia em jejum. As alterações em lipídeos devem ser gerenciadas como clinicamente apropriado.

Síndrome da reconstituição imune

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

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

Interações Medicamentosas

O darunavir e o ritonavir são inibidores da isoenzima CYP3A. A coadministração de **Prezista**[®] e ritonavir com medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de tais medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e eventos adversos.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

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

Gravidez (Categoria B) e Lactação

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

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

Não existe informação se o darunavir é excretado no leite humano. Os estudos em ratos mostraram que o darunavir é excretado no leite. Devido ao potencial de transmissão do HIV e o potencial para eventos adversos sérios em lactentes, as

mães devem ser instruídas para não amamentar durante o tratamento com **Prezista®**/ritonavir.

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

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

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

Crianças

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir em 74 pacientes pediátricos com experiência anterior no tratamento, na faixa etária de 6 a <18 anos de idade e pesando pelo menos 20 kg, mostrou que a administração de doses baseadas no peso corpóreo resultou em exposição ao darunavir comparável a adultos recebendo **Prezista®**/ritonavir (600/100 mg 2x/dia). Os valores medianos da AUC_{12h} e C_{0h} de darunavir (faixa), nesta população de pacientes pediátricos foram 63,670 ng.h/mL (33,527; 115,360) e 3,888 ng.h.mL (1,836; 7,821), respectivamente.

Pacientes com disfunção hepática

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

um risco aumentado para alterações da função hepática que incluem eventos adversos hepáticos graves.

Os casos pós-comercialização de danos hepáticos, incluindo algumas fatalidades, foram relatados. Estes ocorreram geralmente nos pacientes com doença avançada pelo HIV-1 que receberam várias medicações concomitantes, tendo comorbidades incluindo coinfeção de hepatite B ou C e/ou desenvolvimento da síndrome da reconstituição imune. Uma relação causal com a terapia de **Prezista**[®]/ritonavir não tem sido estabelecida.

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

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

Pacientes com disfunção renal

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

Pacientes hemofílicos

Tem havido relatos de aumento de hemorragias, incluindo hematomas cutâneos e hemoartrose em pacientes com hemofilia do tipo A e B tratados com Inibidores

de Protease. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi mantido ou reintroduzido caso tenha sido descontinuado. Uma relação causal foi sugerida, embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado. Portanto, os pacientes hemofílicos devem ser informados sobre a possibilidade de aumento de sangramento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O darunavir e o ritonavir são inibidores da isoenzima CYP3A. A coadministração de **Prezista**[®] e ritonavir com medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de tais medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e eventos adversos.

Prezista[®]/ritonavir não devem ser coadministrados com medicamentos com depuração altamente dependente da isoenzima CYP3A e para os quais o aumento das concentrações plasmáticas está associado a eventos sérios e/ou com risco de vida (índice terapêutico estreito). Esses medicamentos incluem astemizol, alfuzosina, sildenafil (quando usado para tratamento de hipertensão arterial pulmonar), terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida e alcaloides do ergot (por exemplo: ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina).

A rifampicina é um potente indutor do metabolismo do citocromo P450. **Prezista**[®]/ritonavir não devem ser utilizados em combinação com rifampicina, pois a coadministração pode causar reduções significantes nas concentrações plasmáticas de darunavir. Esse fato pode resultar em perda do efeito terapêutico do **Prezista**[®].

Prezista[®]/ritonavir não devem ser usados concomitantemente com produtos contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*), pois a coadministração pode causar reduções significantes nas concentrações plasmáticas de darunavir e resultar em perda do efeito terapêutico de **Prezista**[®].

Medicamentos antirretrovirais

Inibidor da Transferência da Cadeia pela Integrase

raltegravir

Alguns estudos clínicos sugerem que o raltegravir pode causar uma diminuição modesta nas concentrações plasmáticas de darunavir. No momento, o efeito do raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir, aparentemente, não é clinicamente relevante. A coadministração de **Prezista**[®] com baixas doses de ritonavir e raltegravir pode ser usada sem ajustes de dose.

Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRNs)

didanosina

Prezista[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) não afeta significativamente a exposição da didanosina. O uso combinado de **Prezista**[®] com dose baixa de ritonavir coadministrados com didanosina pode ser usado sem ajustes de dose. Recomenda-se que a didanosina seja administrada com o estômago vazio. Portanto, a didanosina deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois de **Prezista**[®]/ritonavir (que são administrados com alimentos).

tenofovir

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

Outros ITRNs

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

Inibidores da Transcriptase Reversa Não-análogos de Nucleosídeos (ITRNNs)

etravirina

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

efavirenz

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

nevirapina

Os resultados de um estudo de interação com **Prezista**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) e nevirapina (200 mg duas vezes ao dia) demonstrou que a exposição ao darunavir não foi afetada quando ele foi coadministrado com nevirapina. A exposição à nevirapina aumentou em 27% (em comparação a controles históricos) quando administrada em combinação com **Prezista**[®]/ritonavir. Uma vez que essa diferença não é considerada clinicamente

relevante, a combinação de **Prezista**[®]/ritonavir e nevirapina pode ser usada sem ajuste da dose.

rilpivirina

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

Inibidores de protease (IPs) do HIV

ritonavir

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

lopinavir/ritonavir

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

saquinavir

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

atazanavir

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

indinavir

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

Outros Inibidores de Protease do HIV

A coadministração de **Prezista**[®]/ritonavir e de outros Inibidores de Protease além de lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir e indinavir não foi estudada. Portanto, tal coadministração não é recomendada.

Antagonista CCR5

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

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e maraviroque (150 mg duas vezes ao dia) mostrou que na presença de **Prezista**[®]/ritonavir a exposição de maraviroque foi aumentada próximo de 305%. Não existe efeito aparente do maraviroque na exposição de darunavir/ritonavir.

Outros medicamentos

Antiarrítmicos (bepridil, lidocaína sistêmica, quinidina e amiodarona)

A exposição a bepridil, lidocaína, quinidina e amiodarona pode ser aumentada quando coadministrados com **Prezista**[®]/ritonavir. Recomenda-se cautela e o monitoramento terapêutico de antiarrítmicos, quando disponível.

digoxina

Em um estudo de interação com **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg 2 vezes ao dia) e uma dose única de digoxina (0,4 mg) mostrou um aumento da AUC_{last} de 77% (a razão da média dos mínimos quadrados (LSM) foi de 1,77 com IC de 90% de 0,90 a 3,50). Recomenda-se que uma dose mais baixa de digoxina deve ser inicialmente prescrita e deve haver titulação de dose para que se obtenha o efeito clínico desejado quando coadministrada com **Prezista**[®]/ritonavir. A concentração sérica de digoxina deve ser monitorada para auxiliar na titulação.

Anticoagulantes

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

Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina)

fenobarbital e fenitoína

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

carbamazepina

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

antimaláricos

Um estudo de interação entre **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) e artemisina/lumefantrina (80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas) mostrou um aumento na exposição a lumefantrina de 2,75 vezes, enquanto a exposição ao darunavir não foi afetada. A exposição a artemisinina e ao seu metabólito ativo, di-hidroartemisina, diminuiu em 16% e 18%, respectivamente. A combinação de **Prezista**[®] e artemisina/lumefantrina pode ser utilizada sem ajustes de dose; no entanto, devido ao aumento na exposição a lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.

colchicina

O uso concomitante de colchicina e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar a exposição à colchicina. Os seguintes ajustes de dose são recomendados para a colchicina. Para o tratamento de episódios agudos de gota em pacientes usando **Prezista**[®]/ritonavir, a dose recomendada de colchicina é de 0,6 mg, seguida de 0,3 mg após 1 hora. Esse regime de tratamento deve ser repetido por no mínimo 3 dias. Para a profilaxia de episódios agudos de gota em pacientes tratados com **Prezista**[®]/ritonavir, é recomendado que a dose de colchicina seja de 0,3 mg uma vez ao dia ou uma vez em dias alternados. Para o tratamento de pacientes com Febre Familiar do Mediterrâneo tratados com **Prezista**[®]/ritonavir, a dose máxima de colchicina é de 0,6 mg uma vez ao dia (deve ser administrado em doses de 0,3 mg, duas vezes ao dia). **Prezista**[®]/ritonavir e colchicina não devem ser administrados em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Bloqueadores de canais de cálcio

A exposição aos bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo, felodipina, nifedipina, nicardipina) pode aumentar quando **Prezista**[®]/ritonavir é coadministrado. Cautela é justificada e recomenda-se um monitoramento clínico cuidadoso.

claritromicina

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

dexametasona

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

bosentana

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

fluticasona

O uso concomitante de fluticasona por inalação e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de fluticasona. Alternativas devem ser consideradas, particularmente para uso a longo prazo.

Antivirais de ação direta para o Vírus da Hepatite C (HCV)

Inibidores de protease NS3-4A

boceprevir

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

telaprevir

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

Inibidores da HMG-CoA redutase

lovastatina e sinvastatina

Os inibidores da HMG-CoA redutase, tais como lovastatina e sinvastatina, são altamente dependentes do metabolismo pela CYP 3A4 e, portanto, é esperado um aumento acentuado das concentrações plasmáticas quando coadministrados com **Prezista**[®]/ritonavir. As concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise. Portanto, o uso concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir com lovastatina e sinvastatina não é recomendado.

atorvastatina

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

pravastatina

Prezista[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) aumentaram em aproximadamente 80% a exposição a uma dose única de pravastatina (40 mg), mas apenas em um subgrupo de pacientes. Quando a administração da

pravastatina e de **Prezista**[®]/ritonavir for necessária, recomenda-se iniciar com a dose mais baixa possível da pravastatina e titular até os efeitos clínicos desejados com monitoração da segurança.

rosuvastatina

Um estudo de interação avaliando **Prezista**[®]/rtv (600/100 mg duas vezes ao dia) em combinação com rosuvastatina (10 mg por dia) resultou em um aumento na exposição à rosuvastatina. É recomendado iniciar com a dose mais baixa possível de rosuvastatina e titular até o efeito clínico desejado enquanto se monitora a segurança.

Antagonistas de receptor H_2 e inibidores de bomba de próton

A coadministração de omeprazol (20 mg uma vez ao dia) ou ranitidina (150 mg duas vezes ao dia) e **Prezista**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) não afetou a exposição ao darunavir. Com base nesses resultados, **Prezista**[®]/ritonavir pode ser coadministrado com antagonistas de receptor H_2 e inibidores de bomba de próton sem ajustes da dose.

Beta-agonistas inalatórios (salmeterol)

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

Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, sirolimo)

A exposição a ciclosporina, tacrolimo ou sirolimo pode estar aumentada quando esses fármacos são coadministrados com **Prezista**[®]/ritonavir. Recomenda-se o monitoramento terapêutico do agente imunossupressor quando coadministrado com **Prezista**[®]/ritonavir.

cetoconazol, itraconazol e voriconazol

O cetoconazol, o itraconazol e o voriconazol são inibidores potentes assim como substratos de CYP3A. O uso sistêmico concomitante de cetoconazol, itraconazol ou voriconazol e **Prezista**[®]/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir. Simultaneamente, as concentrações plasmáticas de cetoconazol ou itraconazol podem ser aumentadas pelo **Prezista**[®]/ritonavir. Isso foi confirmado em um estudo de interação onde a administração concomitante de cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia) com **Prezista**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) aumentou a exposição ao cetoconazol e ao darunavir em 212% e 42% respectivamente. Quando a coadministração for necessária, a dose diária de cetoconazol ou itraconazol não deve exceder 200 mg.

Concentrações plasmáticas de voriconazol podem ser reduzidas na presença de darunavir/ritonavir. Voriconazol não deve ser administrado para pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir a não ser que uma avaliação da relação risco/benefício justifique o seu uso.

buprenorfina/naloxona

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

metadona

Um estudo de interação investigando o efeito de **Prezista**[®]/ritonavir (600/100 mg duas vezes ao dia) sobre a terapia de manutenção de metadona estável demonstrou uma diminuição da AUC de 16% para R-metadona. Baseado na farmacocinética e nos achados clínicos, não é necessário ajuste de dose da metadona quando iniciar a coadministração com **Prezista**[®]/ritonavir. Entretanto,

recomenda-se um monitoramento clínico quando a terapia de manutenção precisar ser ajustada em alguns pacientes.

Contraceptivos a base de estrogênio

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

Inibidores de PDE-5

- Tratamento de disfunção erétil

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

- Tratamento de hipertensão arterial pulmonar

A segurança e a dose efetiva de sildenafil para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar não foi estabelecida. Há um potencial aumento do risco de eventos adversos associados à sildenafil (incluindo distúrbios visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Portanto, a administração concomitante de **Prezista**[®]/ritonavir e sildenafil quando utilizado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar é contraindicada. Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com tadalafila coadministrada com

Prezista[®]/ritonavir, um ajuste de dose de tadalafila se faz necessário. Em pacientes que estiverem recebendo **Prezista**[®]/ritonavir por ao menos 1 semana, inicie tadalafila em uma dose de 20 mg ao dia, e aumente a dose para 40 mg baseando na tolerabilidade individual. Em pacientes em tratamento com tadalafila e iniciando **Prezista**[®]/ritonavir, descontinue o uso de tadalafila por ao menos 24 horas antes do início do tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir e evite o uso de tadalafila durante o início do tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir. Após ao menos 1 semana seguida ao início do tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir, retome tadalafila em doses de 20 mg ao dia e aumente para 40 mg ao dia, baseando-se na tolerabilidade individual.

rifabutina

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

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS)

Em um estudo de interação entre paroxetina (20 mg uma vez ao dia) ou sertralina (50 mg uma vez ao dia) e **Prezista**[®]/ritonavir (400/100 mg duas vezes

ao dia), a exposição ao darunavir não foi afetada pela presença de sertralina ou paroxetina. A exposição à sertralina e à paroxetina foi reduzida em 49% e 39%, respectivamente, na presença de **Prezista**[®]/ritonavir. Se os ISRS forem administrados com **Prezista**[®]/ritonavir, recomenda-se uma titulação cuidadosa da dose do ISRS com base na avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os pacientes em dose estável de sertralina ou paroxetina que iniciarem o tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir devem ser monitorados quanto a resposta antidepressiva.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reações Adversas a Prezista[®]/ritonavir identificadas nos estudos agrupados POWER 1, 2 e 3.

Nos Estudos POWER agrupados, a exposição total em pacientes-anos foi de 812,4 nos pacientes que iniciaram imediatamente o tratamento com **Prezista**[®]/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia.

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

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

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

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

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

Análise agrupada POWER 1, 2 e 3	
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Prezista®/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia + OBR# n=467
Transtornos do Sistema Nervoso Cefaleia	8,8%
Transtornos gastrintestinais Distensão abdominal Dor abdominal Pancreatite aguda Diarreia Dispepsia Flatulência Náusea Vômitos	1,9% 6,4% 0,4% 13,7% 1,5% 1,5% 6,2% 5,6%
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo Lipodistrofia (lipohipertrofia, lipodistrofia e lipoatrofia) Prurido Erupção cutânea Urticária ⁺	3,0% 2,6% 3,4% 0,6%
Transtornos músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo Mialgia Osteonecrose	3,2% 0,6%
Transtornos metabólicos e nutricionais Anorexia Diabetes mellitus	2,4% 1,3%
Transtornos gerais e condições no local da administração Astenia Fadiga	3,6% 3,9%
Transtornos do sistema imunológico (medicamento) hipersensibilidade ⁺ Síndrome da reconstituição imune	0,6% 0,2%
Transtornos hepatobiliares Hepatite aguda	0,4%
Transtornos do sistema reprodutor e das mamas Ginecomastia	0,9%
Transtornos psiquiátricos Sonhos anormais	0,4%

*Excluindo anormalidades laboratoriais relatadas como reações adversas

#Esquema de Fundo Otimizado

+ Reação adversa identificada durante a experiência de pós-comercialização.

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

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

Grau 4	> 500 mg/dL	0,2%
Lipase pancreática		
Grau 2	> 1,5 a ≤ 3,0 x LSN	5,2%
Grau 3	> 3,0 a ≤ 5,0 x LSN	2,6%
Grau 4	> 5,0 x LSN	0,9%
Amilase pancreática		
Grau 2	> 1,5 a ≤ 2,0 x LSN	7,4%
Grau 3	> 2,0 a ≤ 5,0 x LSN	7,8%
Grau 4	> 5,0 x LSN	1,1%

#Esquema de Fundo Otimizado

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

Reações adversas identificadas em pacientes pediátricos

A avaliação da segurança em crianças e adolescentes está baseada nos dados de segurança no estudo DELPHI de Fase II no qual 80 pacientes pediátricos infectados com HIV-1 e experiência anterior no tratamento antirretroviral na faixa etária de 6 a < 18 anos de idade e pesando pelo menos 20 kg receberam **Prezista®**/ritonavir em combinação com outros agentes antirretrovirais.

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças e adolescentes foram comparáveis às observadas em adultos.

Efeitos da terapia antirretroviral combinada

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada com a redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em pacientes infectados pelo HIV, incluindo perda de gordura subcutânea periférica e facial, aumento da gordura intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acúmulo de gordura dorso-cervical (giba de búfalo). A incidência de lipodistrofia calculada nos dados agrupados dos estudos de Fase IIb e III (n=3.063) foi de 0,5%.

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

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

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

Aumento de CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise tem sido reportados com o uso de inibidores de protease do HIV, particularmente em combinação com ITRNs.

Reações adversas ocorridas durante a experiência pós-comercialização

A seguinte reação adversa foi identificada durante a experiência pós-comercialização.

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Necrólise epidérmica tóxica	Muito raro
	Pustulose exantemática generalizada aguda	Muito raro

POPULAÇÕES ESPECIAIS

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

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C recebendo **Prezista**[®]/ritonavir não apresentaram maior incidência de eventos adversos e alterações laboratoriais em relação aos pacientes recebendo **Prezista**[®]/ritonavir sem infecção concomitante pelo vírus da hepatite, exceto pelo aumento das

enzimas hepáticas. A exposição farmacocinética em pacientes coinfectadas foi equivalente ao de pacientes sem infecção concomitante.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe, seu médico.

SUPERDOSE

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

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

ARMAZENAGEM

Prezista[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

DIZERES LEGAIS

MODELO – MINISTÉRIO DA SAÚDE

MS-1.1236.3387

Farmacêutico Responsável: Marcos R. Pereira – CRF-SP nº 12304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Porto Rico – EUA.

Embalado por:

Janssen Cilag Spa.

Borgo San Michele – Latina – Itália.

Prezista 300 mg:

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ 51.780.468/0002-68

Prezista 75 mg, 150 mg e 600 mg:

Importado e embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br (logo)

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA

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

MODELO – PRIVADO

MS-1.1236.3387

Farmacêutico Responsável: Marcos R. Pereira – CRF-SP nº 12304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Porto Rico – EUA.

Embalado por:

Janssen Cilag Spa.

Borgo San Michele – Latina – Itália.

Importado e embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br (logo)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA
ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS
E FALHA NO TRATAMENTO.