

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 100 mg/ml zawiesina doustna.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera 100 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219)
3,43 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała lub prawie biała, nieprzezroczysta zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PREZISTA, stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych, oraz dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat i masie ciała co najmniej 15 kg (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy PREZISTA, stosowany w skojarzeniu z kobicystatem, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych i masie ciała co najmniej 40 kg) (patrz punkt 4.2).

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, należy przede wszystkim uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz typy mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytycznych do zastosowania produktu leczniczego PREZISTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu i fenotypu (jeśli są dostępne), a także dotychczasowy przebieg leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej, mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym PREZISTA nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy stosuje się rytonawir czy też kobicystat jako wzmacniacz farmakokinetyczny. Dlatego darunawir może mieć różne przeciwwskazania i zalecenia do jednoczesnego stosowania z innymi lekami, zależnie od tego, czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Dawkowanie

Produkt leczniczy PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku, oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym PREZISTA należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego kobicystatu lub rytonawiru. Kobicystatu nie zaleca się w schematach stosowanych dwa razy na dobę ani do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat i masie ciała mniejszej niż 40 kg.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA wynosi 800 mg raz na dobę, przyjmowane razem z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę z jedzeniem.

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z jedzeniem.

Schemat produktu leczniczego PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub z rytonawirem 100 mg raz na dobę z jedzeniem, można zastosować u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $< 100\,000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4⁺ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$.

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

Gdy niedostępna jest ocena genotypu HIV-1, zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z jedzeniem.

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

W poniższej tabeli przedstawiono, zależną od masy ciała, dawkę produktu leczniczego PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem lub kobicystatem i z jedzeniem przez dzieci i młodzież. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem leczniczym PREZISTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru^a lub kobicystatu^b dla dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej	
Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę z jedzeniem)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg (6 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę lub 800 mg (8 ml) produktu leczniczego PREZISTA/150 mg (tabletki) kobicystatu ^b raz na dobę

^a rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

^b młodzież w wieku 12 lat i więcej

^c zaokrąglono w celu wygodnego podawania zawiesiny

Stosowanie produktu leczniczego PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

Zwykle zalecane jest przyjmowanie produktu leczniczego PREZISTA dwa razy na dobę, razem z rytonawirem i jedzeniem.

Schemat przyjmowania produktu leczniczego PREZISTA raz na dobę z rytonawirem lub kobicystatem i z jedzeniem można stosować u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* związanych z opornością na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi < 100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$.

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

Poniższa tabela przedstawia dawkowanie produktu leczniczego PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem lub kobicystatem przez dzieci i młodzież w zależności od masy ciała. Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA z małą dawką rytonawiru nie powinna przekraczać zalecanej dawki dla dorosłych (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę). Dawka produktu leczniczego PREZISTA z kobicystatem u młodzieży w wieku 12 lat i więcej o wadze co najmniej 40 kg wynosi 800/150 mg raz na dobę, przyjmowana z jedzeniem. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem leczniczym PREZISTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru^a lub kobicystatu^b dla dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), którzy zostali poddani wcześniej terapii		
Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę z jedzeniem)	Dawka (dwa razy na dobę z jedzeniem)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg (6 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę	380 mg (3,8 ml) produktu leczniczego PREZISTA/50 mg (0,6 ml) rytonawiru dwa razy na dobę
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę	460 mg (4,6 ml) produktu leczniczego PREZISTA/60 mg (0,8 ml) rytonawiru dwa razy na dobę
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę lub 800 mg (8 ml) produktu leczniczego PREZISTA/150 mg (tabletki) kobicystatu ^b raz na dobę	600 mg (6 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru dwa razy na dobę

^a rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

^b młodzież w wieku 12 lat i więcej^c zaokrąglono w celu wygodnego podawania zawiesiny

W populacji dzieci i młodzieży poddanej wcześniej terapii przeciwretrowirusowej zaleca się ocenę genotypu HIV. Jednak, gdy niedostępna jest ocena genotypu HIV u dzieci i młodzieży, u których nie stosowano wcześniej terapii inhibitorem proteazy HIV, zaleca się przyjmowanie schematu PREZISTA (z rytonawirem lub kobicystatem) raz na dobę, a u dzieci i młodzieży, u których stosowano wcześniej terapię inhibitorem proteazy HIV, zaleca się przyjmowanie schematu PREZISTA z rytonawirem dwa razy na dobę.

Produkt leczniczy PREZISTA, zawiesina doustna, można także stosować u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA. Produkt PREZISTA jest także dostępny w postaci tabletek powlekanych 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg i 800 mg.

Pominięcie dawki

Poniższe wytyczne są oparte na okresie półtrwania darunawiru w obecności kobicystatu lub rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach w dawkowaniu (dawkowanie dwa razy na dobę) lub około 24-godzinnych przerwach w dawkowaniu (dawkowanie raz na dobę).

- Dawkowanie dwa razy na dobę: w przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu leczniczego PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli stwierdzono to później niż po

6 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

- Dawkowanie raz na dobę: w przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu leczniczego PREZISTA i (lub) kobicystatu lub rytonawiru upłynęło nie więcej niż 12 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu leczniczego PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli stwierdzono to później niż po 12 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku u pacjenta wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę produktu PREZISTA z kobicystatem lub rytonawirem razem z jedzeniem. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie więcej niż 4 godzin od przyjęcia leku, nie ma potrzeby przyjmowania kolejnej dawki produktu PREZISTA z kobicystatem lub rytonawirem do następnego regularnie ustalonego terminu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt leczniczy PREZISTA należy stosować z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh), jednak należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego PREZISTA u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produktu leczniczego PREZISTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania darunawiru/rytonawiru (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń do stosowania darunawiru/kobicystatu u tych pacjentów.

Kobicystat hamuje wydzielanie kreatyniny w kanalikach i może powodować umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu oraz umiarkowane zmniejszenie klirensu kreatyniny. Dlatego wykorzystanie klirensu kreatyniny do oceny czynności wydzielniczej nerek może być zafałszowane. Nie należy rozpoczynać podawania kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetycznego darunawiru u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych leków wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny np.: emtrycytabina, lamiwudyna, dyzoproksyl tenofowiru (w postaci fumaranu, fosforanu lub bursztynianu) lub dipiwoksyf adefowiru.

Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego PREZISTA u dzieci:

- poniżej 3 lat, ze względu na bezpieczeństwo (patrz punkty 4.4 oraz 5.3), lub
- poniżej 15 kg masy ciała, gdyż nie ustalono dawkowania u wystarczającej liczby pacjentów w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Produktu PREZISTA przyjmowanego z kobicystatem nie należy stosować u dzieci w wieku od 3 do 11 lat o masie ciała < 40 kg, ponieważ nie ustalono dawki kobicystatu, która może być stosowana u tych dzieci (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża i połóg

Nie ma konieczności dostosowywania dawki darunawiru/rytonawiru w czasie ciąży lub połogu. W czasie ciąży produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć produkt leczniczy PREZISTA z rytonawirem.

Sposób podania

Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali produkt leczniczy PREZISTA z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Produkt leczniczy PREZISTA w postaci zawiesiny podaje się doustnie. Należy energicznie wstrząsnąć butelką przed każdym podaniem. Nie należy używać załączonej pipety do innych produktów leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Skojarzone stosowanie z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi, z powodu możliwości zmniejszenia stężeń darunawiru, rytonawiru i kobicystatu w osoczu oraz utraty działania terapeutycznego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem lub kobicystatem:

- Produkt złożony zawierający lopinawir i rytonawir (patrz punkt 4.5).
- Silne induktory CYP3A, takie jak ryfampicyna i preparaty ziołowe, zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Przy jednoczesnym podaniu oczekuje się zmniejszenia stężeń darunawiru, rytonawiru, i kobicystatu, co może prowadzić do utraty działania leczniczego i możliwego rozwoju oporności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego kobicystatem lecz nie rytonawirem:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A jest przeciwwskazane, gdyż mogą one zmniejszyć ekspozycję na kobicystat i darunawir, prowadząc do utraty działania leczniczego. Silne induktory CYP3A to np. karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Darunawir wzmocniony zarówno rytonawirem jak i kobicystatem hamuje wydalenie substancji czynnych, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A, co skutkuje zwiększoną ekspozycją na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z tymi produktami leczniczymi, których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich

i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (dotyczy darunawiru wzmocnionego zarówno rytonawirem jak i kobicystatem). Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicina, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir z grazoprewirem;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperidon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);
- syldenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatyna, lowastatyna, lomitapid (patrz punkt 4.5);
- tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirusologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirusologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt leczniczy PREZISTA należy stosować zawsze doustnie w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym PREZISTA należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu lub rytonawiru.

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru. Nie zaleca się zmiany dawki kobicystatu lub rytonawiru.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu produktu leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\ 000$ kopii/ml, czy też liczba komórek CD4⁺ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Nie badano w tej populacji innych skojarzeń ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

Ciąża

W czasie ciąży produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem. Należy zachować ostrożność u kobiet w ciąży przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zmniejszać ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg, przyjmowanych raz na dobę w drugim i trzecim trymestrze ciąży, skutkowało małą ekspozycją na darunawir, a stężenia C_{min} zmniejszyły się o około 90% (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu jest zmniejszone, co może skutkować niewystarczającym wzmocnieniem właściwości farmakokinetycznych. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na darunawir może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonego ryzyka przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć produkt leczniczy PREZISTA z małą dawką rytonawiru.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem leczniczym PREZISTA pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące, lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru, obejmujących grupę 3063 badanych, u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i zespół Stevensa-Johnsona (< 0,1%), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego PREZISTA w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające produkty lecznicze PREZISTA/rytonawir + raltegrawir, w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty lecznicze PREZISTA/rytonawir bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu leczniczego PREZISTA (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu leczniczego PREZISTA raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np. ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru, obejmujących grupę 3063 badanych, u 0,5% pacjentów, otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA/rytonawir, wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby, obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu leczniczego PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego PREZISTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania darunawiru/rytonawiru. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń do stosowania darunawiru/kobicystatu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2)

Kobicystat zmniejsza szacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach. Należy to wziąć pod uwagę gdy darunawir z kobicystatem podaje się pacjentom, u których szacowany klirens kreatyniny wykorzystuje się w celu dostosowania dawek jednocześnie podawanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.2 i ChPL kobicystatu).

Aktualnie dostępne dane są niewystarczające, by ocenić, czy jednoczesne podawanie dyzoproksylu tenofowiru i kobicystatu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony nerek, w porównaniu ze schematami zawierającymi dyzoproksyl tenofowiru bez kobicystatu.

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych, u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwtretowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować o konieczności porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwtretowirusowej. Przykłady takiej reakcji to cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania, w razie konieczności, odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa stosowania. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Leki stosowane do wzmocnienia farmakokinetyki a jednocześnie stosowane leki

Darunawir ma różne profile interakcji, w zależności czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A: dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu i silnych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.3), a jednoczesne stosowanie słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A jest niezalecane (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie darunawiru/rytonawiru i darunawiru/kobicystatu z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak lopinawir/rytonawir, ryfamipicyna czy produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*hypericum perforatum*), jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie wywiera indukujących działań na enzymy czy białka transportowe (patrz punkt 4.5). W razie zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat, należy zachować ostrożność przez pierwsze dwa tygodnie leczenia

darunawirem/kobicystatem, szczególnie gdy dawki któregośkolwiek jednocześnie stosowanego produktu leczniczego były dostosowywane podczas stosowania rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego. W tych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanego leku.

Skojarzenie efawirenu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym (C_{min}) darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA, należy zastosować schemat dawkowania produktu leczniczego PREZISTA z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg, tabletki (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (P-gp; patrz punkty 4.3 i 4.5).

Produkt leczniczy PREZISTA, zawiesina doustna, zawiera parahydroksybenzesan sodu metylu (E219), który może powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

Produkt leczniczy PREZISTA, zawiesina doustna, zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ml, więc uznaje się, że jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Darunawir ma różne profile interakcji, w zależności czy jest wzmacniany rytonawirem, czy kobicystatem. Dlatego zalecenia dla jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić, w zależności czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem, czy kobicystatem (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy również zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir (rytonawir jako wzmacniacz)

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co skutkuje zmniejszeniem stężenia tych związków w osoczu, prowadząc w konsekwencji do utraty działania leczniczego oraz możliwości rozwoju oporności (patrz punkty 4.3 i 4.4). Induktory CYP3A, które są przeciwwskazane to np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny i lopinawir.

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A, może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 i należy zachować ostrożność. Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli interakcji poniżej (np. indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir (kobicystat jako wzmacniacz)

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez CYP3A i jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A może skutkować subterapeutyczną ekspozycją na darunawir. Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem: jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu i produktów leczniczych będących silnymi induktorami CYP3A (np. dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu ze słabymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz, etrawiryna, newirapina, flutykazon i bozentan) jest niezalecane (patrz tabela interakcji poniżej).

Przy jednoczesnym stosowaniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 mają zastosowanie te same zalecenia, niezależnie czy darunawir jest wzmocniony rytonawirem czy kobicystatem (patrz akapit powyżej).

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

Darunawir i rytonawir są inhibitorami CYP3A, CYP2D6 i P-gp. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A i (lub) CYP2D6, lub transportowanymi przez P-gp może spowodować zwiększenie ekspozycji układowej na te produkty lecznicze, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z produktami leczniczymi, których czynny metabolit powstaje przy udziale CYP3A, może skutkować zmniejszeniem stężenia tych czynnych metabolitów, potencjalnie prowadząc do utraty działania terapeutycznego (patrz tabela interakcji poniżej).

Darunawiru z rytonawirem w małej dawce nie wolno łączyć z produktami leczniczymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększona ekspozycja układowa wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru, łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego darunawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru/rytonawiru, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak warfaryna) i CYP2C19 (takich jak metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

Rytonawir hamuje białka transportowe - glikoproteinę-P, OATP1B1 oraz OATP1B3, i jednoczesne podawanie z substratami tych transporterów może skutkować zwiększeniem stężeń tych substancji w osoczu (np. eteksylat dabigatranu, digoksyna, statyny i bozentan; patrz tabela interakcji poniżej).

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

Zalecenia dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem są podobne do zaleceń dla darunawiru wzmocnionego kobicystatem w odniesieniu do substratów CYP3A4, CYP2D6, glikoproteiny-P, OATP1B1 i OATP1B3 (patrz przeciwwskazania i zalecenia przedstawione powyżej). Kobicystat w dawce 150 mg, podawany z darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę, wzmacnia parametry farmakokinetyczne darunawiru porównywalnie do rytonawiru (patrz punkt 5.2).

W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Tabela interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli[#]) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

Darunawir ma różne profile interakcji, w zależności czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Dlatego zalecenia dla jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić w zależności od tego, czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Mają zastosowanie te same zalecenia, chyba że podano inaczej. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi, wymieniono w tabeli poniżej. Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych, mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125% (ND – nie badano).

W poniższej tabeli wymieniony jest konkretny wzmacniacz farmakokinetyczny, gdy zalecenia się różnią. Gdy zalecenia są jednakowe dla produktu leczniczego PREZISTA, podawanego w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru lub kobicystatem, używany jest termin „wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA”

Poniższa lista przykładów interakcji lekowych nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z charakterystyką każdego leku podawanego jednocześnie z produktem PREZISTA, w celu uzyskania informacji dotyczących szlaków metabolizmu i interakcji, potencjalnych zagrożeń i konkretnych działań, które należy podjąć w odniesieniu do jednoczesnego podawania.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Przykłady produktów leczniczych według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC $\downarrow$ 22% dolutegrawir C _{24h} $\downarrow$ 38% dolutegrawir C _{max} $\downarrow$ 11% darunawir $\leftrightarrow$ * * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują, że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.

<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA, który przyjmuje się podczas posiłku.
Dyzoproksyl tenofowiru 245 mg jeden raz na dobę [‡]	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% # darunawir AUC ↑ 21% # darunawir C _{min} ↑ 24% # darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA podaje się łącznie z dyzoproksylem tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu nerek lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkodzające nerki. Produkt leczniczy PREZISTA podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4, jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki dyzoproksylu tenofowiru.
Emtrycytabina / alafenamid tenofowiru	Alafenamid tenofowiru ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udziału CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, a innymi lekami z grupy NRTI.	Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki. Produkt leczniczy PREZISTA, podawany jednocześnie z kobicystatem, zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4, jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki emtrycytabiny lub lamiwudyny.

NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenu przy skojarzonym podawaniu produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenu ze schematem produkty lecznicze PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawir, należy zastosować schemat PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego podawania z produktem PREZISTA/kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z produktem PREZISTA/kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.

<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% # darunawir AUC ↔ # darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu lecniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki. Nie należy stosować produktu lecniczego PREZISTA z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwtretowirusowym, wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C_{min} ↑ 125% indynawir C_{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C_{min} ↑ 44% # darunawir C_{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę. Nie należy stosować produktu lecniczego PREZISTA z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwtretowirusowym, wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C_{min} ↓ 42% # darunawir C_{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C_{min} ↓ 18% # sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem. Nie należy stosować produktu lecniczego PREZISTA z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwtretowirusowym, wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru[†]</i>		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% [‡] darunawir C _{min} ↓ 51% [‡] darunawir C _{max} ↓ 21% [‡]	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i alfuzosyny jest przeciwwskazane. (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanył	Nie badano. Alfentanył jest metabolizowany przy udziale CYP3A i dlatego może być hamowany przez wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA.	Jednoczesne stosowanie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może wymagać zmniejszenia dawki alfentanyłu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE / PRZECIWIARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększał stężenia leków przeciwiarytmicznych [hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6]	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwiarytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna		Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny-P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię przeciwwirusową z zastosowaniem wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny- P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL klarytromycyny w celu ustalenia dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny-P).	Nie zaleca się stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (DOAC), który jest metabolizowany przez CYP3A4 i transportowany przez glikoproteinę P, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.

Eteksylan dabigatranu Edoksaban	eteksylan dabigatranu (150 mg): <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg w dawce pojedynczej:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg w pojedynczej dawce:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	Darunawir/rytonawir: Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki DOAC, jeśli DOAC transportowany przez P-gp, ale nie metabolizowany przez CYP3A4, w tym eteksylan dabigatranu i edoksaban, jest podawany jednocześnie z produktem leczniczym PREZISTA/rytonawir. Darunawir/kobicystat: Wymagane jest monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego podawania DOAC, transportowanego przez P-gp, ale nie metabolizowanego przez CYP3A4, w tym eteksylanu dabigatranu i edoksabanu, z produktem leczniczym PREZISTA/kobicystat,.
Tikagrelor	Na podstawie rozważań teoretycznych, jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tikagrelorom może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tikagrelorom jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klopidogrel	Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwplateklopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki (indukcja enzymów CYP450)	Produktu leczniczy PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami. Stosowanie tych leków z produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z produktem leczniczym PREZISTA/rytonawir. Stosowanie karbamazepiny z produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną podczas skojarzonego stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę Sertralina 50 mg raz na dobę Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔ W przeciwieństwie do danych dotyczących produktu leczniczego PREZISTA/rytonawiru, PREZISTA/kobicystat może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A) Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się dobieranie dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej. W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.

LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Nie badano. Na podstawie teoretycznych rozważań oczekuje się, że produkt leczniczy PREZISTA, wzmocniony kobicystatem, będzie zwiększać stężenia metforminy w osoczu (hamowanie MATE 1)	Zaleca się dokładną obserwację pacjenta i dostosowanie dawki metforminy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem (nie dotyczy produktu leczniczego PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem)
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperidon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperidonu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (indukcja enzymów CYP450) Stężenie worykonazolu może zwiększać się lub zmniejszać, gdy jest podawany z produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem (hamowanie enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol Klotrymazol	Nie badano. Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itraconazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru [hamowanie CYP3A i (lub) P-gp] Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itraconazolu 200 mg na dobę.
LEKI PRZECIW DNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może zwiększyć narażenie na kolchicynę [hamowanie CYP3A i (lub) P-gp]	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC^{**} ↑ 55% ryfabutyna C_{min}^{**} ↑ ND ryfabutyna C_{max}^{**} ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>-deacetylo-metabolit) Badanie dotyczące interakcji wykazało porównywalną dzienną ekspozycję układową na ryfabutynę w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), przy czym wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycję na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo-metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu leczniczego PREZISTA, stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących skojarzenie z produktem leczniczym PREZISTA z rytonawirem. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę. Nie zaleca się jednoczesnego podawania ryfabutyny z produktem PREZISTA/kobicystatem
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus Irynotekan	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem PREZISTA, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych ze wzmocnionym produktem PREZISTA. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimus lub irynotekanu i wzmocnionego produktu PREZISTA.

LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt PREZISTA będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpsychotycznego w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu PREZISTA i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertindol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu [hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp]	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym produktem PREZISTA. Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i lurazydonu, pimozidu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas stosowania wzmocnionego produktu PREZISTA jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych. Należy rozważyć mniejszą dawkę antagonisty.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt PREZISTA może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.

KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutikazon: w badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych przy udziale CYP3A może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu CYP3A np. beklometazonu, szczególnie przy długotrwałej terapii.
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu. Oczekuje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia w osoczu darunawiru i (lub) jego wzmacniacza (indukcja CYP3A)	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA, stosowanym z rytonawirem w małych dawkach. Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z kobicystatem i bozentanem.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir/grazoprewir	Wzmocniony produkt PREZISTA może zwiększać ekspozycję na grazoprewir (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Stosowanie wzmocnionego produktu PREZISTA z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z glekaprewirem/pibrentaswirem.

ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie w osoczu darunawiru lub jego wzmacniaczy farmakokinetyki (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir/rytonawir atorwastatyna AUC ↑ 290% ^Ω atorwastatyna C _{max} ↑ 319% ^Ω atorwastatyna C _{min} ND ^Ω ^Ω z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie atorwastatyny ze wzmocnionym produktem PREZISTA, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [¶] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [¶] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastyna AUC ↑ 48% rozuwastyna C _{max} ↑ 144% na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem rozuwastyna AUC ↑ 93% [§] rozuwastyna C _{max} ↑ 277% [§] rozuwastyna C _{min} ND [§] [§] z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.

INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu PREZISTA z antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania wzmocnionego produktu PREZISTA (hamowanie CYP3A)	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie. Nie zaleca się skojarzonego podawania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania wzmocnionego produktu PREZISTA z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Produkt leczniczy PREZISTA/kobicystat może, w przeciwieństwie, zwiększać stężenie metadonu w osoczu (Patrz ChPL kobicystatu)	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu PREZISTA z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania, może być konieczne dostosowanie dawki metadonu. W związku z tym, zaleca się obserwację kliniczną, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, lecz zaleca się staranne monitorowanie, celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.

Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	drospirenon AUC ↑ 58% [€] drospirenon C _{min} ND [€] drospirenon C _{max} ↑ 15% [€] etynyloestradiol AUC ↓ 30% [€] etynyloestradiol C _{min} ND [€] etynyloestradiol C _{max} ↓ 14% [€] [€] z darunawirem z kobicystatem	Podczas jednoczesnego stosowania produktu PREZISTA z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretyndron AUC ↓ 14% ^β noretyndron C _{min} ↓ 30% ^β noretyndron C _{max} ↔ ^β ^β z darunawirem z rytonawirem	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli razem z produktem leczniczym PREZISTA stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen. Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegołu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafilem Syldenafilem Tadalafilem Wardenafilem	W badaniu dotyczącym interakcji [#] zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilem było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilem, jak i 25 mg syldenafilem, podawanego w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanafilem i wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. Jeśli wskazane jest, aby wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilem nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilem 10 mg na 72 godziny.

Tętnicze nadciśnienie płucne Syildenafil Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafile lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia syldenafile lub tadalafilu (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafile w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafalem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafile w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ze wzmocnionym produktem PREZISTA.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI SEDATYWNE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralnie) Zolpidem	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków. Jeśli podaje się parenteralną postać midazolamu jednocześnie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania parenteralnej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważenie mniejszych ich dawek. Jeśli wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
Midazolam (doustnie) Triazolam		Stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z triazolamem lub podawanym doustnie midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperydonu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować z ostrożnością. Obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych fezoterodyny lub solifenacyny. Może być konieczne zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny

Badania przeprowadzano z zastosowaniem mniejszej niż zalecana dawki darunawiru lub z innym schematem dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie).

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy HIV PI [np. (fos)amprenawir i typranawir] nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

‡ Badanie przeprowadzono z zastosowaniem fumaranu dysoprosylu tenofowiru w dawce 300 mg raz na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane dotyczące zwierząt, a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań wpływu na przebieg ciąży z użyciem darunawiru u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg skutkowało małą ekspozycją na darunawir (patrz punkt 5.2), co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny dla potomstwa.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, należy poinformować kobiety, aby nie karmiły piersią podczas stosowania produktu PREZISTA.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych, obejmujących grupę 2613 leczonych uprzednio pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie produktem PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Nudności miały łagodne nasilenie. Nie rozpoznano nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami leczniczymi PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę wyniósł 162,5 tygodni.

W trakcie badania klinicznego fazy 3 GS-US-216-130 z zastosowaniem darunawiru/kobicystatu (N = 313 wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów), 66,5 % osób doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego. Średni czas leczenia wyniósł 58,4 tygodnie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (28%), nudności (23%) i wysypka (16%). Ciężkie działania niepożądane były następujące: cukrzyca, nadwrażliwość (na lek), zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, wysypka i wymioty.

Informacje dotyczące kobicystatu, patrz ChPL kobicystatu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych darunawiru z rytonawirem oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsenna
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów

niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
rzadko	sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
rzadko	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nefropatia kryształowa [§]
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból
rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

[§] działanie niepożądane zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyki produktu leczniczego (rewizja 2, wrzesień 2009), częstość występowania tego działania niepożądanego w warunkach po wprowadzeniu do obrotu została określona przy użyciu „zasady 3”.

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych stosujących darunawir/kobicystat

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Čzęstość występowania	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
często	nadwrażliwość (na lek)
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	nietypowe sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
bardzo często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka, nudności
często	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, niestrawność, wzdęcia, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych
niezbyt często	ostre zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
niezbyt często	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
bardzo często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona i alergiczne zapalenie skóry)
często	obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka
rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi*, zespół Stevensa-Johnsona*
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
często	ból mięśni
niezbyt często	martwica kości*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
rzadko	nefropatia kryształowa*§
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	ginekomastia*
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	zmęczenie
niezbyt często	astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

* Tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych darunawiru/kobicystatu lecz stwierdzono podczas leczenia darunawirem/rytonawirem i można się ich spodziewać również podczas leczenia darunawirem/kobicystatem.

§ działanie niepożądane zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyki produktu leczniczego (rewizja 2, wrzesień 2009), częstość występowania tego działania niepożądanego w warunkach po wprowadzeniu do obrotu została określona przy użyciu „zasady 3”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4. W jednoramiennym badaniu, oceniającym darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i innymi lekami przeciwretrowirusowymi, 2,2% pacjentów przerwało leczenie z powodu wysypki.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA/rytonawir bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA/rytonawir. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem, występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły, odpowiednio, 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR); a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły, odpowiednio, 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i, rzadko, rhabdomiolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego PREZISTA z rytonawirem u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni, pochodzących z trzech badań II fazy. Badano następujące populacje pacjentów (patrz punkt 5.1):

- 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA raz na dobę w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z kobicystatem przeprowadzono u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, w badaniu klinicznym GS-US-216-0128 (wcześniej leczeni, z supresją wirusologiczną, N=7). Analizy bezpieczeństwa tego badania u młodzieży nie wykazały nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru i kobicystatu u osób dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu leczniczego PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego PREZISTA. Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego PREZISTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE10.

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{ M}$). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC₅₀ w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC₅₀ w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM.

Wartości EC₅₀ plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 µM do > 100 µM.

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Zmniejszonej wrażliwości wirusów na darunawir, pojawiającej się w badaniu dotyczącym selekcji, nie da się wyjaśnić powstawaniem tych mutacji proteazy.

Dane z badań klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER* 1, 2 i 3 oraz badań *DUET* 1 i 2) wykazały, że wirusologiczna odpowiedź na produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC₅₀ darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirusologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący, odpowiednio, 10 i 40. Izolaty z wyjściowym FC ≤ 10 są wrażliwe; izolaty z FC > 10 do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z FC > 40 są odporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najbardziej rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwtretowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji proteazy HIV-1 i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.		TITAN Tydzień 48.
	PREZISTA/ryto- nawir 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/ryto- nawir 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/ryto- nawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/ryto- nawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)

Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

^b listy IAS-USA

Stwierdzono małą częstość rozwoju opornego wirusa HIV-1 u pacjentów niestosujących wcześniej terapii ART, leczonych po raz pierwszy darunawirem/kobicystatem raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami ART, oraz u pacjentów, którzy stosowali wcześniej terapię ART bez mutacji RAM i otrzymywali darunawir/kobicystat w skojarzeniu z innymi lekami ART. Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i oporności na inhibitory proteazy HIV jako niepowodzenia wirologiczne w punkcie końcowym badania GS-US-216-130.

GS-US-216-130 Tydzień 48.		
	Wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N=295	Wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N=18
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane genotypów rozwijających mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N		
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/8	1/7
Mutacje RAM dla PI	2/8	1/7
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane fenotypów wykazujących utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania ^c , n/N		
inhibitory proteazy		
darunawir	0/8	0/7
amprenawir	0/8	0/7
atazanawir	0/8	0/7
indynawir	0/8	0/7
lopinawir	0/8	0/7
sakwinawir	0/8	0/7
typranawir	0/8	0/7

^a Niepowodzenia wirologiczne zdefiniowano jako: nigdy nieosiągnięta supresja: potwierdzone zmniejszenie miana HIV-1 RNA <1 log₁₀ z punktu wyjścia i ≥50 kopii/ml w tygodniu 8; nawrót: HIV-1 RNA <50 kopii/ml po czym potwierdzone miano HIV-1 RNA do ≥400 kopii/ml lub potwierdzone zwiększenie >1 log₁₀ HIV-1 RNA z nadiru; przerwanie leczenia z mianem HIV-1 RNA ≥400 kopii/ml na ostatniej wizycie

^b listy IAS-USA

^c W badaniu GS-US-216-130 nie był dostępny wyjściowy fenotyp

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) typranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir.

Wśród wirolologicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wśród wirolologicznych niepowodzeń badania *GS-US-216-130* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Działanie kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetyki darunawiru wykazano w badaniu fazy I u zdrowych osób, które otrzymywały darunawir w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne darunawiru w stanie stacjonarnym były porównywalne przy wzmocnieniu kobicystatem, jak i rytonawirem. Informacje dotyczące kobicystatu, patrz ChPL kobicystatu.

Pacjenci dorośli

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani i byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie GS-US-216-130 jest jednoramiennym otwartym badaniem fazy III, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru z kobicystatem u 313 dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 (295 wcześniej nieleczonych i 18 wcześniej leczonych). Ci pacjenci otrzymywali darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i wybranym przez badacza schematem podstawowym, zawierającym 2 czynne leki z grupy NRTI.

Pacjenci z zakażeniem HIV-1 zakwalifikowani do tego badania, podczas skринingu mieli genotyp niewykazujący mutacji RAM na darunawir i miano HIV-1 RNA ≥ 1000 kopii/ml. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności z analizy po 48 tygodniach badania GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Wyniki w Tygodniu 48</i>	Wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 295	Wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 18	Wszyscy badani darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
średnia zmiana miana HIV-1 RNA z punktu wyjścia (log ₁₀ kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
średnia zmiana liczby komórek CD4 ⁺ z punktu wyjścia ^b	+174	+102	+170

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Skuteczność produktu leczniczego PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Dowody skuteczności produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę są oparte o analizy danych z 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy

ARTEMIS u pacjentów zakażonych HIV-1, uprzednio nieleczonych, porównującego produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 800/100 mg raz na dobę ze skojarzeniem lopinawir/rytonawir 800/200 mg na dobę (podawanych w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). Oba ramiona stosowały ustalony podstawowy schemat, składający się z fumaranu tenofowiru dizoproksylu 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela pokazuje dane dotyczące skuteczności z analiz z 48 i 96 tygodni badania *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Tydzień 48. ^a			Tydzień 96. ^b		
Wyniki	PREZISTA / rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^c Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA ≥ 100,000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Dane z analizy z tygodnia 48

^b Dane z analizy z tygodnia 96

^c Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^d Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^e Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirusologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir, zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml, wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie *non inferiority*) zarówno dla populacji ITT (*Intent-To-Treat*) oraz OP (*On Protocol*) w analizie 48 tygodni. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*.

Skuteczność produktu leczniczego PREZISTA 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Dowody skuteczności leczenia produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, są oparte na analizie 96 tygodni badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER 1* i *2* u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z wysoką opornością na PI (inhibitory proteazy).

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy, porównującym produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) versus lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru, pacjentów zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (*Optimised Background Regimen*, OBR), składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

Tabela poniżej pokazuje dane dotyczące skuteczności z 48 tygodniowej analizy z badania *TITAN*.

TITAN			
Wyniki	PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirusologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir, zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 400 i < 50 kopii/ml, wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie *non inferiority*) w 48 tygodniu zarówno dla populacji ITT oraz OP. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *TITAN* u 60,4% pacjentów w ramieniu produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96 tygodniu, w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawir/rytonawir [różnica: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

Badanie *ODIN* jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy, porównującym schematy PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę versus PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100,000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c Klady A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

^d Różnica średnich

^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirusologiczna, definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę, okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 x 10⁶/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitor(y) proteazy u chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca inhibitor proteazy. W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego PREZISTA po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach **POWER 1** i **POWER 2** łącznie.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
Wyniki	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu
HIV RNA < 50 kopii/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

^c 95% przedziały ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwtretowirusową i korzystny efekt immunologiczny.

Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48, 47 pacjentów (80% respondentów w 48 tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96 tygodniu.

Genotyp i fenotyp wyjściowy, a wyniki wirusologiczne

Wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirologicznych.

Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24 tygodniu) na leczenie produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu^a i wyjściowego FC darunawiru oraz stosowania enfuwirtydu (ENF). Według analizy danych z badań POWER i DUET.

	Liczba mutacji na początku badania ^a				Wyjściowe FC darunawiru ^b			
Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24) %, n/N	Wszystkie zakresy	0-2	3	≥ 4	Wszystkie zakresy	≤ 10	10-40	> 40
Wszyscy pacjenci	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na produkt PREZISTA/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

^b Parametr krotności zmian (fold change) EC₅₀

Dzieci i młodzież

Skuteczność produktu PREZISTA z rytonawirem u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież od 6 do < 18 roku życia i masie ciała co najmniej 20 kg, które były poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

DELPHI jest otwartym badaniem II fazy, mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności produktu leczniczego PREZISTA podawanego w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np. smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

DELPHI	
Wyniki w 48. tygodniu	PREZISTA/rytonawir n=80
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 ⁺ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	147

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów odnotowano niepowodzenie w terapii z przyczyn wirusologicznych, w tym u 17 (21,3%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, a 7 (8,8%) pacjentów nie zareagowało na leczenie.

Dzieci w wieku od 3 do < 6 lat, które były poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg oceniano w otwartym badaniu Fazy II, **ARIEL**. Pacjenci otrzymywali dostosowany do masy ciała schemat leczenia, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg dwa razy na dobę, a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. U otrzymujących produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do < 20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do < 15 kg, oceniano w tygodniu 48 odpowiedź wirusologiczną, określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiremią < 50 kopii/ml HIV-1 RNA (zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
Wyniki w 48. tygodniu	PREZISTA/rytonawir	
	od 10 kg do < 15 kg n=5	od 15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby	4	4

komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b		
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	16	241

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania produktu u dzieci z masą ciała poniżej 15 kg ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności.

Młodzież od 12 do < 18 roku życia i masie ciała co najmniej 40 kg, która nie była poddawana wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie **DIONE** jest otwartym badaniem fazy II, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność produktu leczniczego PREZISTA z małą dawką rytonawiru u 12 pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Otrzymywali oni schemat PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirusologiczną określano jako zmniejszenie wiremii HIV-1 RNA o co najmniej 1,0 log₁₀ w porównaniu do wartości wyjściowych.

DIONE	
<i>Wyniki w tygodniu 48.</i>	PREZISTA/rytonawir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	83,3% (10)
zmiana procentowa CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^b	14
średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^b	221
zmniejszenie wiremii ≥ 1,0 log ₁₀ w porównaniu do wartości wyjściowych	100%

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Skuteczność produktu PREZISTA z kobicystatem u dzieci i młodzieży

W otwartym badaniu fazy II/III GS-US-216-0128 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania oraz farmakokinetykę darunawiru w dawce 800 mg i kobicystatu w dawce 150 mg (podawanych w oddzielnych tabletkach) oraz co najmniej 2 NRTI u 7 zakażonych HIV-1, leczonych wcześniej nastolatków z supresją wirusologiczną, o masie ciała co najmniej 40 kg. Pacjenci przyjmowali stabilny schemat przeciwretrowirusowy (przez co najmniej 3 miesiące), składający się z darunawiru podawanego z rytonawirem, w skojarzeniu z 2 NRTI. Następnie zmieniono rytonawir na kobicystat 150 mg raz na dobę i kontynuowano podawanie darunawiru (N=7) oraz 2 NRTI.

Wyniki wirusologiczne u stosujących wcześniej terapię ART nastolatków z supresją wirusologiczną w 48 tygodniu	
GS-US-216-0128	
Wyniki w tygodniu 48.	Darunawir/kobicystat + co najmniej 2 NRTI (N=7)
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w analizie FDA typu Snapshot	85,7% (6)
Zmiana procentowa CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^a	- 6,1%

Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^a	-342 komórki/mm ³
--	------------------------------

^a Brak ekstrapolacji (dane zaobserwowane).

Ciąża i połóg

Darunawir/rytonawir (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę) w skojarzeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i po porodzie. Odpowiedź wirusologiczna utrzymywała się w całym okresie badania w obu grupach. Nie stwierdzono żadnego przypadku przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 31 kobiet stosujących leczenie przeciwretrowirusowe aż do porodu. Nie stwierdzono żadnych nowych, istotnych klinicznie, kwestii dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru/rytonawiru u osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. *alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Kobicystat i rytonawir hamują CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych kobicystatu, patrz ChPL kobicystatu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągane w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru, stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności kobicystatu lub małych dawek rytonawiru jest niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki produktu leczniczego PREZISTA powinny być przyjmowane z kobicystatem lub rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym

ochotnikom znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem, w kale i w moczu wykrywa się, odpowiednio, około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w kale i moczu, odpowiednio, 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru, podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, wynosi, odpowiednio, 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir, obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych, otrzymujących produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir, obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych, otrzymujących produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 12 pacjentów, w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazała, że podawanie schematu PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę skutkuje ekspozycjami na darunawir porównywalnymi do uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to samo dawkowanie raz na dobę może być stosowane u poddawanej wcześniejszej terapii młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wirus HIV-1 RNA wynosi < 100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/\text{l}$ (patrz punkt 4.2).

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

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 10 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 14 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że ekspozycja na darunawir, podawany w dawkach obliczonych na podstawie masy ciała, była porównywalna z uzyskiwaną u dorosłych osób, otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto, model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir, takie jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie, zależnych od masy ciała, schematów dawkowania produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir raz na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg,

niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz nie mających mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosiła <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosiła $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2).

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

Farmakokinetykę darunawiru w dawce 800 mg podawanego jednocześnie z kobicystatem w dawce 150 mg u dzieci i młodzieży badano u 7 nastolatków w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, w badaniu GS-US-216-0128. Średnia geometryczna ekspozycji u młodzieży (AUC_{τ}) była podobna w przypadku darunawiru i zwiększyła się o 19% w przypadku kobicystatu w porównaniu z ekspozycją uzyskaną u dorosłych, którzy otrzymywali darunawir 800 mg z kobicystatem 150 mg w badaniu GS-US-216-0130. Różnica zaobserwowana w przypadku kobicystatu nie została uznana za klinicznie istotną.

	Dorośli w badaniu GS-US-216-0130, tydzień 24 (Referencja)^a Średnia (%CV) GLSM	Młodzież w badaniu GS-US-216-0128, dzień 10 (Test)^b Średnia (%CV) GLSM	Proporcje GLSM (90% CI) (Test/Referencja)
N	60 ^c	7	
Parametr farmakokinetyczny darunawiru			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	81646 (32,2) 77534	80877 (29,5) 77217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parametr farmakokinetyczny kobicystatu			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Dane PK z tygodnia 24. od osób otrzymujących DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dane PK z dnia 10. od osób otrzymujących DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 dla AUC_{τ} i C_{τ} .

^d Stężenie po dawce wstępnej (0 godz.) zostało wykorzystane jako substytut stężenia po 24 godzinach w celu oszacowania AUC_{τ} i C_{τ} w badaniu GS-US-216-0128.

^e N=57 i N=5 dla GLSM C_{τ} odpowiednio, w badaniu GS-US-216-0130 i badaniu GS-US-216-0128.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek ≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma

znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu leczniczego PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były, odpowiednio, większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Ciąża i połóg

Ekspozycja na całkowity darunawir i rytonawir podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę i darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę, jako części schematu przeciwretrowirusowego, była ogólnie mniejsza w czasie ciąży niż podczas połogu. Jednakże, dla niezwiązanego (t.j. czynnego) darunawiru, parametry farmakokinetyczne zmniejszały się w czasie ciąży w mniejszym stopniu w porównaniu do połogu, z powodu zwiększenia wolnej frakcji darunawiru w czasie ciąży w porównaniu z połogiem.

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=12)^a	Trzeci trymestr ciąży (n=12)	Połóg (6-12 tygodni) (n=12)
$C_{\max}$, ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
$C_{\min}$, ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 dla AUC_{12h}

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=17)	Trzeci trymestr ciąży (n=15)	Połóg (6-12 tygodni) (n=16)
$C_{\max}$, ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704

AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C _{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U kobiet otrzymujących darunawir/rytonawir w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości C_{max}, AUC_{12h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, 28%, 26% i 26% mniejsze, w porównaniu do położu; podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max}, AUC_{12h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, 18%, 16% mniejsze i 2% większe, w porównaniu do położu.

U kobiet otrzymujących darunawir/rytonawir w dawce 800/100 mg raz na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 33%, 31% i 30% mniejsze, w porównaniu do położu; podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 29%, 32% i 50% mniejsze, w porównaniu do położu.

Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg, podawanych raz na dobę w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir. U kobiet otrzymujących darunawir/kobicystat w trakcie drugiego trymestru ciąży, średnie osobnicze wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 49%, 56% i 92% mniejsze, w porównaniu do położu; w trakcie trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 37%, 50% i 89% mniejsze w porównaniu do położu. Wolna frakcja była także znacznie zmniejszona, w tym stężenia C_{min} były mniejsze o około 90%. Główną przyczyną tych niskich ekspozycji jest znaczne zmniejszenie ekspozycji na kobicystat, wynikające ze związanej z ciążą indukcji enzymów (patrz poniżej).

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwtretowirusowego, w czasie drugiego trymestru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w położu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=7)	Trzeci trymestr ciąży (n=6)	Położ (6-12 tygodni) (n=6)
C _{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C _{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Ekspozycja na kobicystat była mniejsza w czasie ciąży, co mogło prowadzić do suboptymalnego wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych darunawiru. W czasie drugiego trymestru ciąży C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} kobicystatu były, odpowiednio, o 50%, 63% i 83% mniejsze w porównaniu z położem. W czasie trzeciego trymestru ciąży C_{max}, AUC_{24h} i C_{min}, były, odpowiednio, o 27%, 49% i 83% mniejsze w porównaniu z położem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów.

W badaniach toksyczności przy kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni, jako narządy docelowe działania leku, wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włóknienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec akustyczny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenia w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5, a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo, z niedojrzałości układu enzymatycznego, biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt leczniczego PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły, odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano, zależne od dawki, zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Po podawaniu darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio, nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca).

Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza sodowa
Kwas cytrynowy jednowodny
Sukraloza
Substancja poprawiająca smak i zapach, truskawkowy krem
Substancja poprawiająca smak i zapach, maskująca
Metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Unikać ekspozycji na nadmierne ciepło.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego o pojemności 200 ml, zamknięte polipropylenową nakrętką z opaską z LDPE w opakowaniu z dołączoną pipetą dozującą o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml. W szyjce butelki umieszczono wkładkę z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) ułatwiającą użycie pipety dozującej.

Produkt PREZISTA, zawiesina doustna, jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Należy wstrząsnąć energicznie butelką przed każdym podaniem. Nie należy używać załączonej pipety do innych produktów leczniczych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lutego 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane
PREZISTA 150 mg tabletki powlekane
PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera maksymalnie 2,750 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Biała tabletki kształtu kapsułki o średnicy 9,2 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „75” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Biała tabletki owalnego kształtu o średnicy 13,7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „150” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Pomarańczowa tabletki owalnego kształtu o średnicy 21,1 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „600MG” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PREZISTA stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) (patrz punkt 4.2).

Produkt PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg, tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u stosujących wcześniej terapię przeciwretrowirusową dorosłych pacjentów, włączając w to leczonych wcześniej intensywnie lekami przeciwretrowirusowymi;

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat i masie ciała co najmniej 15 kg.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy przede wszystkim uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz typy mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytycznych do zastosowania produktu PREZISTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu i fenotypu (jeśli są dostępne), a także dotychczasowy przebieg leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Dawkowanie

Produkt PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem PREZISTA należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Produkt PREZISTA jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego PREZISTA, zawiesina doustna).

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowana razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z jedzeniem. Tabletki PREZISTA 75 mg, 150 mg, i 600 mg można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę.

Stosowanie tabletek o mocy 75 mg i 150 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki produktu PREZISTA, jest właściwe w przypadku prawdopodobnej nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące lub trudności z połknięciem tabletek o mocy 600 mg.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwretrowirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA 400 mg i 800 mg, tabletki.

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej.

W poniższej tabeli przedstawiono zależną od masy ciała dawkę produktu PREZISTA i rytonawiru u dzieci i młodzieży.

Zalecana dawka produktu PREZISTA tabletki i rytonawiru dla dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej^a	
Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę z jedzeniem)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg produktu PREZISTA/100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg produktu PREZISTA/100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 40 kg	800 mg produktu PREZISTA/100 mg rytonawiru raz na dobę

^a rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

Zwykle zalecane jest przyjmowanie produktu PREZISTA dwa razy na dobę, razem z rytonawirem i jedzeniem.

Schemat przyjmowania produktu PREZISTA raz na dobę z rytonawirem i z jedzeniem można stosować u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* związanych z opornością na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $<100\ 000$ kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$.

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

Poniższa tabela przedstawia dawkowanie produktu PREZISTA i rytonawiru u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała. Zalecana dawka produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru nie powinna przekraczać zalecanej dawki dla dorosłych (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę)

Zalecana dawka produktu PREZISTA tabletki i rytonawiru, w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3. do 17. roku życia), którzy zostali poddani wcześniej terapii^a		
Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę z jedzeniem)	Dawka (dwa razy na dobę z jedzeniem)
$\geq 15\text{ kg} - < 30\text{ kg}$	600 mg produktu PREZISTA/100 mg rytonawiru raz na dobę	375 mg produktu PREZISTA / 50 mg rytonawiru. dwa razy na dobę
$\geq 30\text{ kg} - < 40\text{ kg}$	675 mg produktu PREZISTA/100 mg rytonawiru raz na dobę	450 mg produktu PREZISTA / 60 mg rytonawiru. dwa razy na dobę
$\geq 40\text{ kg}$	800 mg produktu PREZISTA/100 mg rytonawiru raz na dobę	600 mg produktu PREZISTA / 100 mg rytonawiru. dwa razy na dobę

^a rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

W populacji dzieci i młodzieży poddanej wcześniej terapii przeciwretrowirusowej zaleca się ocenę genotypu HIV. Jednak, gdy niedostępna jest ocena genotypu HIV, u dzieci i młodzieży, u których nie stosowano wcześniej terapii inhibitorem proteazy HIV, zaleca się przyjmowanie schematu PREZISTA/rytonawir raz na dobę, a u dzieci i młodzieży, u których stosowano wcześniej terapię inhibitorem proteazy HIV, zaleca się przyjmowanie schematu PREZISTA/rytonawir dwa razy na dobę.

W przypadku, gdy istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące, w celu otrzymania zalecanej dawki produktu PREZISTA wskazane jest zastosowanie tabletek produktu PREZISTA jedynie w dawce 75 mg i 150 mg, lub zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Pominięcie dawki

W przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli stwierdzono to później niż po 6 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Powyższe wytyczne są oparte na 15-godzinym okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku u pacjenta wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę produktu PREZISTA z rytonawirem razem z jedzeniem. Jeśli u pacjenta

wystąpią wymioty po upływie więcej niż 4 godzin od przyjęcia leku, nie ma potrzeby przyjmowania kolejnej dawki produktu PREZISTA z rytonawirem do następnego regularnie ustalonego terminu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt PREZISTA należy stosować z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produktu PREZISTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu PREZISTA/rytonawir u dzieci o masie ciała poniżej 15 kg, gdyż nie ustalono dawkowania u wystarczającej liczby pacjentów w tej populacji (patrz punkt 5.1). Nie należy stosować produktu PREZISTA/rytonawir u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na bezpieczeństwo (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Schemat dawkowania produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru w zależności od masy ciała podano w tabelach powyżej.

Ciąża i połóg

Nie ma konieczności dostosowywania dawki darunawiru/rytonawiru w czasie ciąży lub porodu. W czasie ciąży produkt PREZISTA/rytonawir można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Sposób podania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt PREZISTA z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Stosowanie silnych induktorów CYP3A, takich jak ryfampicyna, razem z produktem PREZISTA, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu złożonego zawierającego lopinawir i rytonawir w skojarzeniu z produktem PREZISTA (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu PREZISTA jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce u pacjentów przyjmujących substancje czynne, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicina, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir z grazoprewirem;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperidon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);
- sildenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatyna, lowastatyna i lomitapid (patrz punkt 4.5);
- tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirusologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirusologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt PREZISTA należy stosować zawsze doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych, oraz w skojarzeniu z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym PREZISTA należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru. Nie zaleca się zmiany dawki rytonawiru.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwwirusowej

Nie należy stosować schematu PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwwirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\ 000$ kopii/ml, czy też liczba komórek CD4+ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Nie badano w tej populacji innych skojarzeń ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

Ciąża

W czasie ciąży produkt PREZISTA/rytonawir można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem. Należy zachować ostrożność u kobiet w ciąży przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zmniejszać ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem PREZISTA pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące, lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych darunawiru z rytonawirem obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i zespół Stevensa-Johnsona (<0,1%), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PREZISTA w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające produkt PREZISTA z rytonawirem + raltegrawir, w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt PREZISTA bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu PREZISTA z rytonawirem (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu PREZISTA raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych darunawiru z rytonawirem obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem PREZISTA/rytonawir należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem PREZISTA/rytonawir, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt PREZISTA/rytonawir, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania darunawiru z rytonawirem. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować o konieczności porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie

pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Przykłady takiej reakcji to cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania, w razie konieczności, odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i dlatego wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Skojarzenie efawirenu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym (C_{min}) darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem PREZISTA, należy zastosować schemat dawkowania PREZISTA z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (P-gp; patrz punkty 4.3 i 4.5).

Tabletki PREZISTA 600 mg zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować reakcję alergiczną.

Produkt leczniczy PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg, tabletki, zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, więc uznaje się, że jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

Darunawir i rytonawir są inhibitorami CYP3A, CYP2D6 i P-gp. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A i (lub) CYP2D6, lub transportowanymi przez P-gp może spowodować zwiększenie ekspozycji układowej na te produkty lecznicze, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Jednoczesne podawanie darunawiru/rytonawiru z produktami leczniczymi, których czynny metabolit powstaje przy udziale CYP3A, może skutkować zmniejszeniem stężenia tych czynnych metabolitów, potencjalnie prowadząc do utraty działania terapeutycznego (patrz tabela interakcji poniżej).

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększona ekspozycja układowa wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki

600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru z rytonawirem, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak warfaryna) i CYP2C19 (takich jak metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

Rytonawir hamuje białka transportowe glikoproteinę-P, OATP1B1 oraz OATP1B3, i jednocześnie podawanie z substratami tych transporterów może skutkować zwiększeniem stężeń tych substancji w osoczu (np. eteksylat dabigatranu, digoksyna, statyny i bozentan; patrz tabela interakcji poniżej).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co skutkuje zmniejszeniem stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir).

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

Tabela interakcji

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej. Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych, mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125% (ND – nie badano).

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli[#]) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Z tego powodu, wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

Poniższa lista przykładów interakcji lekowych nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z charakterystyką każdego leku podawanego jednocześnie z produktem PREZISTA, w celu uzyskania informacji dotyczących szlaków metabolizmu i interakcji, potencjalnych zagrożeń i konkretnych działań, które należy podjąć w odniesieniu do jednoczesnego podawania.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Przykłady produktów leczniczych według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C _{24h} ↓ 38% dolutegrawir C _{max} ↓ 11% darunawir ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru i dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. PREZISTA z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Dyzoproksyl tenofowiru 245 mg jeden raz na dobę [‡]	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C _{min} ↑ 24% # darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z dyzoproksylem tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki.
Emtrycytabina / alafenamid tenofowiru	Alafenamid tenofowiru ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania z produktem leczniczym PREZISTA z małą dawką rytonawiru.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udziału CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, a innymi lekami z grupy NRTI.	Produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.

NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenz, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenz przy skojarzonym podawaniu produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenz ze schematem PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenz w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawir, należy zastosować schemat PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.
Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru) †		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C _{min} ↑ 52% atazanawir C _{max} ↓ 11% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.

Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C _{min} ↑ 125% indynawir C _{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C _{min} ↑ 44% # darunawir C _{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C _{min} ↓ 42% # darunawir C _{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C _{min} ↓ 18% # sakwinawir C _{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru[†]</i>		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% [‡] darunawir C _{min} ↓ 51% [‡] darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt PREZISTA będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce i alfuzosyny jest przeciwwskazane. (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale CYP3A, i dlatego może być hamowany przez produkt PREZISTA stosowany z rytonawirem w małej dawce.	Jednoczesne stosowanie z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małej dawce może wymagać zmniejszenia dawki alfentanilu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/ PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA będzie zwiększał stężenia leków przeciwarrytmicznych [hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6]	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarrytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małej dawce.
Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna		Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, lidokainy, chinidyny lub ranolazyny i produktu PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny-P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię darunawir/rytonawir. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu małą dawką rytonawiru. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL klarytromycyny w celu ustalenia dawki.

LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Nie zaleca się stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (DOAC), który jest metabolizowany przez CYP3A4 i transportowany przez glikoproteinę P, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.
Eteksylan dabigatranu Edoksaban	eteksylan dabigatranu (150 mg): <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg w dawce pojedynczej:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22%	Darunawir/rytonawir: Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki DOAC, jeśli DOAC transportowany przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowany przez CYP3A4, w tym eteksylan dabigatranu i edoksaban, jest podawany jednocześnie z produktem leczniczym PREZISTA/rytonawirem.
Tikagrelor	Na podstawie rozważań teoretycznych, jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tikagrelorą może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tikagrelorą jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klopidogrel	Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwplatekową klopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki (indukcja enzymów CYP450)	Produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.

Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu PREZISTA i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z produktem PREZISTA/rytonawir.
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną podczas jednoczesnego stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę Sertralina 50 mg raz na dobę Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔ Jednoczesne podawanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu z produktem PREZISTA z rytonawirem w małej dawce zaleca się dobierane dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie produktem PREZISTA z rytonawirem w małej dawce należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej. W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z produktem PREZISTA z rytonawirem w małej dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperrydon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperrydonu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (indukcja enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nie badano. Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P]	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednocześnie stosowanie, nie należy przekraczać dawki itrakonazolu 200 mg na dobę.
Klotrymazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	
LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P]	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŻLICZE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC^{**} ↑ 55% ryfabutyna C_{min}^{**} ↑ ND ryfabutyna C_{max}^{**} ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>-deacetylo-metabolit) Badanie dotyczące interakcji wykazało porównywalną dzienną ekspozycję układową na ryfabutynę w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), przy czym wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycję na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo-metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu PREZISTA stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących skojarzenie z produktem leczniczym PREZISTA z rytonawirem. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla produktu PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia PREZISTA/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotinib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus Irynotekan	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małą dawką rytonawiru, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z produktem PREZISTA z małą dawką rytonawiru. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru.

LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Przewiduje się, że PREZISTA będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpsychotycznego w osoczu (hamowanie CYP3A).	Jednoczesne podawanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu [hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp]	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z produktem PREZISTA z małą dawką rytonawiru.
Lurazydon Pimozyd Sertindol		Jednoczesne podawanie produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt PREZISTA jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych, i zaleca się rozważyć mniejsze ich dawki.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutikazon: w badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu ze wzmocnionym produktem PREZISTA, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych przy udziale CYP3A może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushing'a i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu CYP3A np. beklometazonu, szczególnie przy długotrwałej terapii.

Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i produktu PREZISTA stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu. Przewiduje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia w osoczu darunawiru i (lub) jego wzmacniacza (indukcja CYP3A)	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir/grazoprewir	PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach może zwiększać ekspozycję na grazoprewir (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych i z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie glikoproteiny P, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z glekaprewirem/pibrentaswirem.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować produktu PREZISTA stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie produktu PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir z rytonawirem	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.

Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [¶] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [¶] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% [¶] rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% [¶] [¶] na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	[#] darunawir AUC ↔ [#] darunawir C _{min} ↔ [#] darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru (hamowanie CYP3A)	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie. Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.

NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA/rytonawir z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/ nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z produktem PREZISTA/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	Nie badano z darunawirem z rytonawirem	Podczas jednoczesnego stosowania produktu PREZISTA z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretynndron AUC ↓ 14% ^β noretynndron C _{min} ↓ 30% ^β noretynndron C _{max} ↔ ^β ^β z darunawirem z rytonawirem	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli razem z produktem PREZISTA stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegołu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafilem Syldenafilem Tadalafil Wardenafilem	W badaniu dotyczącym interakcji [#], zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie sildenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego sildenafilu, jak i 25 mg sildenafilu podawanego w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanafilem i produktem PREZISTA z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z sildenafilem, wardenafilem lub tadalafil, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla sildenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Sildenafil Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie sildenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia sildenafilu lub tadalafilu (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z sildenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	[#]darunawir AUC ↔ [#]darunawir C_{min} ↔ [#] darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny dla potomstwa.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, należy poinformować kobiety, aby nie karmiły piersią podczas stosowania produktu PREZISTA.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 2613 leczonych uprzednio pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie produktem PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Nudności miały łagodne nasilenie. Nie rozpoznano nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych darunawiru z rytonawirem oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsenność
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy,
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów

niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
rzadko	sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
rzadko	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nefropatia kryształowa [§]
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból
rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

[§] działanie niepożądane zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyki produktu leczniczego (rewizja 2, wrzesień 2009), częstość występowania tego działania niepożądanego w warunkach po wprowadzeniu do obrotu została określona przy użyciu „zasady 3”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W programie klinicznym rozwoju raltegraviru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu

schematów zawierających produkt PREZISTA z rytonawirem + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA z rytonawirem bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA z rytonawirem. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR); a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły odpowiednio: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i, rzadko, rhabdomiolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z trzech badań II fazy. Badano następujące populacje pacjentów (patrz punkt 5.1):

- 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do < 20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA raz na dobę w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE10.

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC_{50} w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM.

Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do > 100 μM .

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Zmniejszonej wrażliwości wirusów na darunawir pojawiającej się w badaniu dotyczącym selekcji nie da się wyjaśnić powstawaniem tych mutacji.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER* 1, 2 i 3 oraz badań *DUET* 1 i 2) wykazały, że wirusologiczna odpowiedź na produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirusologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący, odpowiednio, 10 i 40. Izolaty z wyjściowym $FC \leq 10$ są wrażliwe; izolaty z $FC > 10$ do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z $FC > 40$ są oporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najrzadziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji proteazy HIV-1 i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.		TITAN Tydzień 48.
	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22

indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirowlogicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

^b listy IAS-USA

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) typranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir.

Wśród wirowlogicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

Z wyników badań dotyczących dorosłych pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego PREZISTA 400 mg i 800 mg, tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml.

Skuteczność produktu PREZISTA 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Dowody skuteczności leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, są oparte na analizie 96 tygodni badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER 1* i *2* u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z wysoką opornością na PI (inhibitory proteazy).

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy, porównującym produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) versus lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru, pacjentów zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (*Optimised Background Regimen*, OBR), składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

Tabela poniżej pokazuje dane dotyczące skuteczności z 48 tygodniowej analizy z badania *TITAN*.

TITAN			
Wyniki	PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b

mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	
---	----	----	--

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (non inferiority) w odpowiedzi wirusologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir, zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 400 i <50 kopii/ml, wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie non inferiority) w 48 tygodniu zarówno dla populacji ITT oraz OP. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *TITAN* u 60,4% pacjentów w ramieniu PREZISTA/rytonawir z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96 tygodniu, w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawir/rytonawir [różnica: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

Badanie ODIN jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę versus PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100,000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c Klasy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

^d Różnica średnich

^e Ustalenia zgodnie z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirusologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA $\geq 100,000$ kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitor(y) proteazy u chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca inhibitor proteazy. W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirytdu (ENF).

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności produktu PREZISTA po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach **POWER 1** i **POWER 2** łącznie.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
Wyniki	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu
HIV RNA < 50 kopii/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania ($\times 10^6/l$) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

^c 95% przedziały ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwretrowirusową i korzystny efekt immunologiczny.

Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48, 47 pacjentów (80% respondentów w 48 tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96 tygodniu.

Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne

Wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirolologicznych.

Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24 tygodniu) na leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu^a i wyjściowego FC darunawiru oraz stosowania enfuwirytu (ENF). Według analizy danych z badań POWER i DUET.

Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24.) %, n/N	Liczba mutacji na początku badania ^a				Wyjściowe FC darunawiru ^b			
	Wszystkie zakresy	0-2	3	≥ 4	Wszystkie zakresy	≤ 10	10-40	> 40
Wszyscy pacjenci	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na produkt PREZISTA/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

^b Parametr krotności zmian (fold change) EC₅₀

Dzieci i młodzież

Wyniki badań klinicznych u młodzieży niepoddawanej wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej w wieku od 12 do 17 lat patrz Charakterystyki Produktów Lecznicych: PREZISTA 400 mg i 800 mg, tabletki oraz PREZISTA 100mg/ml zawiesina doustna.

Dzieci i młodzież od 6 do < 18 roku życia i masie ciała co najmniej 20 kg, które były poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

DELPHI jest otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności produktu PREZISTA podawanego w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali produkt PREZISTA/rytonawir dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np. smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

DELPHI	
Wyniki w 48. tygodniu	PREZISTA/rytonawir n=80
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 ⁺ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	147

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów odnotowano niepowodzenie w terapii z przyczyn wirusologicznych, w tym u 17 (21,3%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, a 7 (8,8%) pacjentów nie zareagowało na leczenie.

Dzieci w wieku od 3 do < 6 lat, które były poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg oceniano w otwartym badaniu Fazy II, **ARIEL**. Pacjenci otrzymywali dostosowany do masy ciała schemat leczenia, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg dwa razy na dobę, a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. U otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do < 20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do < 15 kg, oceniano w tygodniu 48 odpowiedź wirusologiczną, określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiremią < 50 kopii/ml HIV-1 RNA (zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
Wyniki w 48. tygodniu	PREZISTA/rytonawir	
	od 10 kg do < 15 kg n=5	od 15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	16	241

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania produktu u dzieci z masą ciała poniżej 15 kg ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności.

Ciąża i połóg

Darunawir/rytonawir (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę) w skojarzeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i po porodzie. Odpowiedź wirusologiczna utrzymywała się w całym okresie badania w obu grupach. Nie stwierdzono żadnego przypadku przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 31 kobiet stosujących leczenie przeciwretrowirusowe aż do porodu. Nie stwierdzono żadnych nowych, istotnych klinicznie, kwestii dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru/rytonawiru u osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. *alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Rytonawir hamuje CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągane w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru, stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności małych dawek rytonawiru jest o 30% niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki PREZISTA powinny być przyjmowane z rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w kale i w moczu wykrywa się, odpowiednio, około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w kale i moczu, odpowiednio, 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi, odpowiednio, 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir, obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych, otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir, obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych, otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 12 pacjentów, w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazała, że podawanie schematu PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę skutkuje ekspozycjami na darunawir porównywalnymi do uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to samo dawkowanie raz na dobę może być stosowane u poddawanej wcześniejszej terapii młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2).

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

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 10 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 14 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że ekspozycja na darunawir podawany w dawkach obliczonych na podstawie masy ciała, była porównywalna z uzyskiwaną u dorosłych osób, otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir, takie jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie zależnych od masy ciała schematów dawkowania produktu PREZISTA/rytonawir raz na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, nie poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub wcześniej poddawanych terapii przeciwretrowirusowej lecz nie mających mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosiła <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosiła $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2).

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek ≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były, odpowiednio, większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Ciąża i połóg

Ekspozycja na całkowity darunawir i rytonawir podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę i darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę, jako części schematu przeciwretrowirusowego była ogólnie mniejsza w czasie ciąży niż podczas połogu. Jednakże, dla niezwiązanego (t.j. czynnego) darunawiru, parametry farmakokinetyczne zmniejszały się w czasie ciąży w mniejszym stopniu w porównaniu do połogu, z powodu zwiększenia wolnej frakcji darunawiru w czasie ciąży w porównaniu z połogiem.

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=12)^a	Trzeci trymestr ciąży (n=12)	Połóg (6-12 tygodni) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 dla AUC_{12h}

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=17)	Trzeci trymestr ciąży (n=15)	Połóg (6-12 tygodni) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U kobiet otrzymujących darunawir/rytonawir w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, 28%, 26% i 26% mniejsze, w porównaniu do połogu; podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, 18%, 16% mniejsze i 2% większe, w porównaniu do połogu.

U kobiet otrzymujących darunawir/rytonawir w dawce 800/100 mg raz na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 33%, 31% i 30% mniejsze, w porównaniu do połogu; podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 29%, 32% i 50% mniejsze, w porównaniu do połogu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów.

W badaniach toksyczności przy kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni jako narządy docelowe działania leku, wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włókienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogenne podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec akustyczny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenia w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5, a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego, biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły, odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano, zależne od dawki, zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka

wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Po podawaniu darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio, nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca).

Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 480 tabletek.
Opakowanie zawierające jedną butelkę.

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 240 tabletek.
Opakowanie zawierające jedną butelkę.

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 60 tabletek.
Opakowanie zawierające jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane
EU/1/06/380/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lutego 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane

PREZISTA 800 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 0,834 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

PREZISTA 800 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 800 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane

Tabletka powlekana.

Jasnopomarańczowa tabletka owalnego kształtu, o średnicy 19,1 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „400MG” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

PREZISTA 800 mg tabletki powlekane

Tabletka powlekana.

Ciemnoczerwona tabletka owalnego kształtu, o średnicy 20,0 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „800” po jednej stronie i „T” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt PREZISTA stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Produkt PREZISTA stosowany w skojarzeniu z kobicystatem jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych i masie ciała co najmniej 40 kg) (patrz punkt 4.2).

Produkt PREZISTA 400 mg i 800 mg, tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, które:

- wcześniej nie były poddawane terapii przeciwretrowirusowej (ang. ART) (patrz punkt 4.2).
- wcześniej były poddawane terapii przeciwretrowirusowej i nie miały mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4⁺ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$. Należy wziąć pod uwagę badanie genotypowania podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA u

pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy stosuje się rytonawir czy też kobicystat jako wzmacniacz farmakokinetyczny. Dlatego darunawir może mieć różne przeciwwskazania i zalecenia do jednoczesnego stosowania z innymi lekami zależnie od tego, czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Dawkowanie

Produkt PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem PREZISTA należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego kobicystatu lub rytonawiru. Kobicystatu nie zaleca się w schematach stosowanych dwa razy na dobę ani do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat i masie ciała mniejszej niż 40 kg.

Produkt PREZISTA jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego PREZISTA zawiesina doustna).

Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę przyjmowane razem z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub rytonawirem 100 mg raz na dobę, podczas posiłku. Tabletki PREZISTA 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę.

Dorośli pacjenci, u których wcześniej stosowano terapię przeciwretrowirusową

Zalecane są następujące schematy dawkowania:

- U pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat 800 mg raz na dobę z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub rytonawirem 100 mg raz na dobę, z pożywieniem. Tabletki PREZISTA o mocy 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę.
- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne, zalecany schemat to 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę, z pożywieniem (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 100 mg/ml zawiesina doustna, 75 mg, 150 mg lub 600 mg tabletki).

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

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kilogramów), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej.

Zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 800 mg raz na dobę, przyjmowana razem z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z jedzeniem lub 800 mg raz na dobę, przyjmowana razem z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę, z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lat i więcej). Tabletki PREZISTA o mocy 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania

800 mg raz na dobę. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem PREZISTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kilogramów), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem PREZISTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Zalecane schematy dawkowania są następujące:

- U pacjentów, u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4⁺ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę, z jedzeniem lub 800 mg raz na dobę, przyjmowana razem z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę, z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lat i więcej). Tabletki PREZISTA o mocy 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem PREZISTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.
- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne, zalecany schemat dawkowania opisują Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 100 mg/ml zawiesina doustna oraz PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg, tabletki.

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

Pominięcie dawki

W przypadku gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) kobicystatu lub rytonawiru przyjmowanych raz na dobę, upłynęło nie więcej niż 12 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli stwierdzono to później niż po 12 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Powyższe wytyczne są oparte na okresie półtrwania darunawiru w obecności kobicystatu lub rytonawiru i około 24-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku u pacjenta wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę produktu PREZISTA z kobicystatem lub rytonawirem razem z jedzeniem. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie więcej niż 4 godzin od przyjęcia leku, nie ma potrzeby przyjmowania kolejnej dawki produktu PREZISTA z kobicystatem lub rytonawirem do następnego regularnie ustalonego terminu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt PREZISTA należy stosować z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku.

Z tego powodu produktu PREZISTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania darunawiru/rytonawiru (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń do stosowania darunawiru/kobicystatu u tych pacjentów.

Kobicystat hamuje wydzielanie kreatyniny w kanalikach i może powodować umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu oraz niewielki spadek klirensu kreatyniny. Dlatego wykorzystanie klirensu kreatyniny do oceny czynności wydzielniczej nerek może być zafałszowane. Nie należy rozpoczynać podawania kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetycznego darunawiru u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych leków wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny np. emtrycytabina, lamiwudyna, dyzoproksyl tenofowiru (w postaci fumaranu, fosforanu lub bursztynianu) lub dipiwoksyl adefowiru.

Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego PREZISTA u dzieci:

- poniżej 3 lat, ze względu na bezpieczeństwo (patrz punkty 4.4 oraz 5.3), lub
- poniżej 15 kg masy ciała, gdyż nie ustalono dawkowania u wystarczającej liczby pacjentów w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Produktu PREZISTA przyjmowanego wraz z kobicystatem nie należy stosować u dzieci w wieku od 3 do 11 lat o masie ciała <40 kg, ponieważ nie ustalono dawki kobicystatu, która może być stosowana u tych dzieci (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Produkt PREZISTA w postaci tabletek 400 i 800 mg nie jest odpowiedni do stosowania w tej grupie pacjentów. Dostępne są inne postacie, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml.

Ciąża i połóg

Nie ma konieczności dostosowywania dawki darunawiru/rytonawiru w czasie ciąży lub połogu. W czasie ciąży produkt PREZISTA/rytonawir można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć produkt leczniczy PREZISTA z rytonawirem.

Sposób podania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt PREZISTA z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Skojarzone stosowanie z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi, z powodu możliwości zmniejszenia stężeń darunawiru, rytonawiru i kobicystatu w osoczu oraz utraty działania terapeutycznego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem jak i kobicystatem:

- Produkt złożony zawierający lopinawir i rytonawir (patrz punkt 4.5).
- Silne induktory CYP3A, takie jak ryfampicyna i preparaty ziołowe, zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Przy jednoczesnym podaniu oczekuje się zmniejszenia stężeń darunawiru, rytonawiru, i kobicystatu, co może prowadzić do utraty działania leczniczego i możliwego rozwoju oporności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego kobicystatem lecz nie rytonawirem:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A jest przeciwwskazane, gdyż mogą one zmniejszyć ekspozycję na kobicystat i darunawir, prowadząc do utraty działania leczniczego. Silne induktory CYP3A to np. karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Darunawir wzmocniony zarówno rytonawirem jak i kobicystatem hamuje wydalenie substancji czynnych, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A, co skutkuje zwiększoną ekspozycją na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z tymi produktami leczniczymi, których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (dotyczy darunawiru wzmocnionego zarówno rytonawirem jak i kobicystatem). Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicyna, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir/grazoprewir;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperidon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);
- sildenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatyna, lowastatyna i lomitapid (patrz punkt 4.5);
- tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirusologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirusologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt PREZISTA 400 mg lub 800 mg należy stosować zawsze doustnie w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych, oraz w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem PREZISTA należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu lub rytonawiru.

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru. Nie zaleca się zmiany dawki kobicystatu lub rytonawiru.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wirus HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\,000$ kopii/ml, czy też liczba komórek CD4+ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Nie badano w tej populacji innych skojarzeń ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

Ciąża

W czasie ciąży produkt PREZISTA/rytonawir można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem. Należy zachować ostrożność u kobiet w ciąży przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zmniejszać ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg, przyjmowanych raz na dobę w drugim i trzecim trymestrze ciąży, skutkowało małą ekspozycją na darunawir, a stężenia C_{min} zmniejszyły się o około 90% (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu jest zmniejszone, co może skutkować niewystarczającym wzmocnieniem właściwości farmakokinetycznych. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na darunawir może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonego ryzyka przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć produkt leczniczy PREZISTA z małą dawką rytonawiru.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem PREZISTA pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i(lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i zespół Stevensa-Johnsona ($<0,1\%$), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórki oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PREZISTA w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające produkt PREZISTA/rytonawir + raltegrawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu PREZISTA (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu PREZISTA raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np. ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru obejmujących grupę 3063 badanych, u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA/rytonawir wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby, obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania darunawiru/rytonawiru. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń do stosowania darunawiru/kobicystatu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2)

Kobicystat zmniejsza szacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach. Należy to wziąć pod uwagę gdy darunawir z kobicystatem podaje się pacjentom, u

których szacowany klirens kreatyniny wykorzystuje się w celu dostosowania dawek jednocześnie podawanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.2 i ChPL kobicystatu).

Aktualnie dostępne dane są niewystarczające, by ocenić, czy jednoczesne podawanie dyzoproksylu tenofowiru i kobicystatu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony nerek w porównaniu ze schematami zawierającymi dyzoproksyl tenofowiru bez kobicystatu.

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwtretowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować o konieczności porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwtretowirusowej. Przykłady takiej reakcji to: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania, w razie konieczności, odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i wskazany

jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa stosowania. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Leki stosowane do wzmocnienia farmakokinetyki a jednocześnie stosowane leki

Darunawir ma różne profile interakcji w zależności czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A: dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu i silnych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.3), a jednoczesne stosowanie słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A jest niezalecane (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie darunawiru/rytonawiru i darunawiru/kobicystatu z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak lopinawir/rytonawir, ryfamipicyna czy produkty ziołowe, zawierające dziurawiec zwyczajny (*hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie wywiera indukujących działań na enzymy czy białka transportowe (patrz punkt 4.5). W razie zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat, należy zachować ostrożność przez pierwsze dwa tygodnie leczenia darunawirem/kobicystatem, szczególnie gdy dawki któregośkolwiek jednocześnie stosowanego produktu leczniczego były dostosowywane podczas stosowania rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego. W tych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanego leku.

Skojarzenie efawirenu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym (C_{min}) darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem PREZISTA, należy zastosować schemat dawkowania PREZISTA z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg, tabletki (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (P-gp; patrz punkty 4.3 i 4.5).

Tabletki PREZISTA 400 mg zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować reakcję alergiczną.

Produkt leczniczy PREZISTA 400 mg i 800 mg, tabletki, zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tablecie, więc uznaje się, że jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Darunawir ma różne profile interakcji w zależności czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Dlatego zalecenia dla jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić, w zależności czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem, czy kobicystatem (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy również zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir (rytonawir jako wzmacniacz)

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co skutkuje zmniejszeniem stężenia tych związków w osoczu, prowadząc w konsekwencji do utraty działania leczniczego oraz możliwości rozwoju oporności (patrz punkty 4.3 i 4.4). Induktory CYP3A, które są przeciwwskazane to np. ryfamipicyna, dziurawiec zwyczajny i lopinawir.

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi. Nie zaleca się jednoczesnego

stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 i należy zachować ostrożność. Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli interakcji poniżej (np.: indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir (kobicystat jako wzmacniacz)

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez CYP3A i jednocześnie stosowanie z induktorami CYP3A może skutkować subterapeutyczną ekspozycją na darunawir. Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem: jednocześnie stosowanie darunawiru/kobicystatu i produktów leczniczych będących silnymi induktorami CYP3A (np. dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu ze słabymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz, etrawiryna, newirapina, flutykazon i bozentan) jest niezalecane (patrz tabela interakcji poniżej).

Przy jednoczesnym stosowaniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 mają zastosowanie te same zalecenia niezależnie czy darunawir jest wzmocniony rytonawirem czy kobicystatem (patrz akapit powyżej).

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

Darunawir i rytonawir są inhibitorami CYP3A, CYP2D6 i P-gp. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A i (lub) CYP2D6, lub transportowanymi przez P-gp może spowodować zwiększenie ekspozycji układowej na te produkty lecznicze, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Darunawiru z rytonawirem w małej dawce nie wolno łączyć z produktami leczniczymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększona ekspozycja układowa wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z produktami leczniczymi, których czynny metabolit powstaje przy udziale CYP3A, może skutkować zmniejszeniem stężenia tych czynnych metabolitów, potencjalnie prowadząc do utraty działania terapeutycznego (patrz tabela interakcji poniżej).

Po podaniu rytonawiru, łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego darunawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru/rytonawiru, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak warfaryna) i CYP2C19 (takich jak metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

Rytonawir hamuje białka transportowe glikoproteinę-P, OATP1B1 oraz OATP1B3, i jednocześnie podawanie z substratami tych transporterów może skutkować zwiększeniem stężeń tych substancji w osoczu (np. eteksylat dabigatranu, digoksyna, statyny i bozentan; patrz tabela interakcji poniżej).

Produkty lecznicze na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

Zalecenia dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem są podobne do zaleceń dla darunawiru wzmocnionego kobicystatem w odniesieniu do substratów CYP3A4, CYP2D6, glikoproteiny P, OATP1B1 i OATP1B3 (patrz przeciwwskazania i zalecenia przedstawione powyżej). Kobicystat w dawce 150 mg, podawany z darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę, wzmacnia parametry farmakokinetyczne darunawiru porównywalnie do rytonawiru (patrz punkt 5.2).

W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1. Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Tabela interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli[#]) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

Darunawir ma różne profile interakcji w zależności czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Dlatego zalecenia dla jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić w zależności od tego, czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Żadne z badań interakcji przedstawionych w tabeli nie było prowadzone z zastosowaniem darunawiru wzmocnionego kobicystatem. Mają zastosowanie te same zalecenia, chyba że podano inaczej. Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej. Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych, mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125% (ND – nie badano).

W poniższej tabeli wymieniony jest konkretny wzmacniacz farmakokinetyczny, gdy zalecenia się różnią. Gdy zalecenia są jednakowe dla produktu PREZISTA podawanego w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru lub kobicystatem, używany jest termin „wzmocniony produkt PREZISTA”.

Poniższa lista przykładów interakcji lekowych nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z charakterystyką każdego leku podawanego jednocześnie z produktem PREZISTA, w celu uzyskania informacji dotyczących szlaków metabolizmu i interakcji, potencjalnych zagrożeń i konkretnych działań, które należy podjąć w odniesieniu do jednoczesnego podawania.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Przykłady produktów leczniczych według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWI WIRUSOWI HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C _{24h} ↓ 38% dolutegrawir C _{max} ↓ 11% darunawir ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA, który przyjmuje się podczas posiłku.
Dyzoproksyl tenofowiru 245 mg jeden raz na dobę [‡]	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% # darunawir AUC ↑ 21% # darunawir C _{min} ↑ 24% # darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA podaje się łącznie z dyzoproksylem tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkodzające nerki. Produkt leczniczy PREZISTA podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4 jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki dyzoproksylu tenofowiru.
Emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru	Alafenamid tenofowiru ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udziału CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA a innymi lekami z grupy NRTI.	Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki. Produkt leczniczy PREZISTA podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4 jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki emtrycytabiny lub lamiwudyny.

NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenzu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenzu przy skojarzonym podawaniu produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu ze schematem produkty lecznicze PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawir, należy zastosować schemat PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego podawania z produktem PREZISTA/kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z produktem PREZISTA/kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.

<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C _{min} ↑ 52% atazanawir C _{max} ↓ 11% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki. Nie należy stosować produktu leczniczego PREZISTA z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C _{min} ↑ 125% indynawir C _{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C _{min} ↑ 44% # darunawir C _{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę. Nie należy stosować produktu leczniczego PREZISTA z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C _{min} ↓ 42% # darunawir C _{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C _{min} ↓ 18% # sakwinawir C _{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem. Nie należy stosować produktu leczniczego PREZISTA z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru</i> [†]		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% [‡] darunawir C _{min} ↓ 51% [‡] darunawir C _{max} ↓ 21% [‡]	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i alfuzosyny jest przeciwwskazane. (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanył	Nie badano. Alfentanył jest metabolizowany przy udziale CYP3A, i dlatego może być hamowany przez wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA.	Jednoczesne stosowanie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może wymagać zmniejszenia dawki alfentanyłu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE / PRZECIWIARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększał stężenia leków przeciwyrtmicznych [hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6]	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwyrtmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna		Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię przeciwwirusową z zastosowaniem wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL klarytromycyny w celu ustalenia dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban, Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Nie zaleca się stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (DOAC), który jest metabolizowany przez CYP3A4 i transportowany przez glikoproteinę P, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.

Eteksylan dabigatranu Edoksaban	eteksylan dabigatranu (150 mg): <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg w dawce pojedynczej:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg w pojedynczej dawce:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	Darunawir/rytonawir: Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki DOAC, jeśli DOAC transportowany przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowany przez CYP3A4, w tym eteksylan dabigatranu i edoksaban, jest podawany jednocześnie z produktem leczniczym PREZISTA/rytonawirem. Darunawir/kobicystat: Wymagane jest monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego podawania DOAC transportowanego przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowanego przez CYP3A4, w tym eteksylanu dabigatranu i edoksabanu, z produktem leczniczym PREZISTA/kobicystat.
Tikagrelor	Na podstawie rozważań teoretycznych, jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tikagrelorom może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA lub tikagrelorom jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klopidogrel	Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwplateklopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki (indukcja enzymów CYP450)	Produktu leczniczy PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami. Stosowanie tych leków z produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z produktem leczniczym PREZISTA/rytonawir. Stosowanie karbamazepiny z produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas skojarzonego stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę Sertralina 50 mg raz na dobę Amitryptylina Dezypiramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔ W przeciwieństwie do danych dotyczących produktu leczniczego PREZISTA/rytonawiru, PREZISTA/kobicystat może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A) Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się dobierane dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej. W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.

LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Nie badano. Na podstawie teoretycznych rozważań oczekuje się, że produkt leczniczy PREZISTA wzmocniony kobicystatem będzie zwiększać stężenia metforminy w osoczu. (hamowanie MATE 1)	Zaleca się dokładną obserwację pacjenta i dostosowanie dawki metforminy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem. (Nie dotyczy produktu leczniczego PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem)
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperrydon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperrydonu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450) Stężenie worykonazolu może zwiększać się lub zmniejszać, gdy jest podawany z produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem (hamowanie enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol Klotrymazol	Nie badano. Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itraconazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P] Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itraconazolu 200 mg na dobę.
LEKI PRZECIW DNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może zwiększyć narażenie na kolchicynę [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P]	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŻLICHE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC^{**} ↑ 55% ryfabutyna C_{min}^{**} ↑ ND ryfabutyna C_{max}^{**} ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo- metabolit) Badanie dotyczące interakcji wykazało porównywalną dzienną ekspozycję układową na ryfabutynę w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), przy czym wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycję na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu leczniczego PREZISTA stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących skojarzenie z produktem leczniczym PREZISTA z rytonawirem. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę. Nie zaleca się jednoczesnego podawania ryfabutyny z produktem PREZISTA/kobicystatem
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotinib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus Irynotekan	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem PREZISTA, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych ze wzmocnionym produktem PREZISTA. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i wzmocnionego produktu PREZISTA.

LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt PREZISTA będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpsychotycznego w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu PREZISTA i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Risperydona Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertindol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu [hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) glikoproteiny P]	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym produktem PREZISTA. Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i lurazydonu, pimozynu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas stosowania wzmocnionego produktu PREZISTA jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych. Należy rozważyć mniejszą dawkę antagonisty.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werpamil	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt PREZISTA może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.

KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutikazon: w badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych przy udziale CYP3A może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu CYP3A np. beklometazonu, szczególnie przy długotrwałej terapii.
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu. Oczekuje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia w osoczu darunawiru i (lub) jego wzmocniacza (indukcja CYP3A)	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małych dawkach. Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z kobicystatem i bozentanem.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir/grazoprewir	Wzmocniony produkt PREZISTA może zwiększać ekspozycję na grazoprewir (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Stosowanie wzmocnionego produktu PREZISTA z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z glekaprewirem/pibrentaswirem.

ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie w osoczu darunawiru lub jego wzmacniaczy farmakokinetyki (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir z rytonawirem atorwastatyna AUC ↑ 290% ^Ω atorwastatyna C _{max} ↑ 319% ^Ω atorwastatyna C _{min} ND ^Ω ^Ω z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie atorwastatyny ze wzmocnionym produktem PREZISTA, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [¶] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [¶] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem rozuwastatyna AUC ↑ 93% [§] rozuwastatyna C _{max} ↑ 277% [§] rozuwastatyna C _{min} ND [§] [§] z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		

Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu PREZISTA z antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania wzmocnionego produktu PREZISTA (hamowanie CYP3A)	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie. Nie zaleca się skojarzonego podawania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i ewerolimus.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania wzmocnionego produktu PREZISTA z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Produkt leczniczy PREZISTA/kobicystat może, w przeciwieństwie, zwiększać stężenie metadonu w osoczu (Patrz ChPL kobicystatu)	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu PREZISTA z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne dostosowanie dawki metadonu. W związku z tym, zaleca się obserwację kliniczną, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.

ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	drospirenon AUC ↑ 58% [€] drospirenon C _{min} ND [€] drospirenon C _{max} ↑ 15% [€] etynyloestradiol AUC ↓ 30% [€] etynyloestradiol C _{min} ND [€] etynyloestradiol C _{max} ↓ 14% [€] [€] z darunawirem z kobicystatem	Podczas jednoczesnego stosowania produktu PREZISTA z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii. Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem PREZISTA. Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretyndron AUC ↓ 14% ^β noretyndron C _{min} ↓ 30% ^β noretyndron C _{max} ↔ ^β ^β z darunawirem z rytonawirem	
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafilem Syldenafila Tadalafila Wardenafila	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafila było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafila, jak i 25 mg syldenafila podawanego w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanafilem i wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. Jeśli wskazane jest, aby wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafila nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafila 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafila 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafila Tadalafila	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafila lub tadalafila w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia syldenafila lub tadalafila (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafila w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafila w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafila w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ze wzmocnionym produktem PREZISTA.

INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI SEDATYWNE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralnie) Zolpidem Midazolam (doustnie) Triazolam	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków. Jeśli podaje się parenteralną postać midazolamu jednocześnie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania parenteralnej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważenie mniejszych ich dawek. Jeśli wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu. Stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z triazolamem lub podawanym doustnie midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperidonu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować z ostrożnością. Obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych fezoterodyny lub solifenacyny. Może być konieczne zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny

Badania przeprowadzono z zastosowaniem mniejszej niż zalecana dawki darunawiru lub z innym schematem dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie).

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy HIV PI [np. (fos)amprenawir i tyranawir] nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

‡ Badanie przeprowadzono z zastosowaniem fumaranu dysoprosylu tenofowiru w dawce 300 mg raz na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane dotyczące zwierząt, a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań wpływu na przebieg ciąży z użyciem darunawiru u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego

wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg skutkowało małą ekspozycją na darunawir (patrz punkt 5.2), co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny dla potomstwa.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, należy poinformować kobiety, aby nie karmiły piersią podczas stosowania produktu PREZISTA.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 2613 leczonych uprzednio pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie produktem PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Nudności miały łagodne nasilenie. Nie rozpoznano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

W trakcie badania klinicznego fazy III GS-US-216-130 z zastosowaniem darunawiru/kobicystatu (N = 313 wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów), 66,5 % osób doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego. Średni czas leczenia wyniósł 58,4 tygodnie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (28%), nudności (23%) i wysypka (16%). Ciężkie działania niepożądane były następujące: cukrzyca, nadwrażliwość na (lek), zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, wysypka i wymioty.

Informacje dotyczące kobicystatu patrz ChPL kobicystatu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych darunawiru/rytonawiru oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsenna
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia

<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
rzadko	sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
rzadko	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nefropatia kryształowa [§]
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie

niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból
rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

§ działanie niepożądane zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyki produktu leczniczego (rewizja 2, wrzesień 2009), częstość występowania tego działania niepożądanego w warunkach po wprowadzeniu do obrotu została określona przy użyciu „zasady 3”.

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych stosujących darunawir/kobicystat

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
często	nadwrażliwość (na lek)
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	nietypowe sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
bardzo często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka, nudności
często	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, niestrawność, wzdęcia, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych
niezbyt często	Ostre zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
niezbyt często	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
bardzo często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona i alergiczne zapalenie skóry)
często	obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka
rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi*, zespół Stevens-Johnson’a*
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
często	ból mięśni
niezbyt często	martwica kości*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
rzadko	nefropatia kryształowa*.§
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	ginekomastia*
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	zmęczenie
niezbyt często	astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

* Tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych darunawiru/kobicystatu lecz stwierdzono podczas leczenia darunawirem/rytonawirem i można się ich spodziewać również podczas leczenia darunawirem/kobicystatem.

§ działanie niepożądane zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyki produktu leczniczego (rewizja 2, wrzesień 2009), częstość występowania tego działania niepożądanego w warunkach po wprowadzeniu do obrotu została określona przy użyciu „zasady 3”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4. W jednoramiennym badaniu oceniającym darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i innymi lekami przeciwretrowirusowymi 2,2 % pacjentów przerwało leczenie z powodu wysypki.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających produkt PREZISTA/rytonawir + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA/rytonawir bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA/rytonawir. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły, odpowiednio, 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR); a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły, odpowiednio: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i, rzadko, rabdomiolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z rytonawirem u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z trzech badań II fazy. Badano następujące populacje pacjentów (patrz punkt 5.1):

- 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA raz na dobę w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z kobicystatem przeprowadzono u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, w badaniu klinicznym GS-US-216-0128 (wcześniej leczeni, z supresją wirusologiczną, N=7). Analizy bezpieczeństwa tego badania u młodzieży nie wykazały nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru i kobicystatu u osób dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE10.

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC_{50} w zakresie od $< 0,1$ do 4,3 nM.

Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do $> 100 \mu\text{M}$.

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Zmniejszonej wrażliwości wirusów na darunawir pojawiającej się w badaniu dotyczącym selekcji nie da się wyjaśnić powstawaniem tych mutacji proteazy.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER 1, 2 i 3* oraz badań *DUET 1 i 2*) wykazały, że wirusologiczna odpowiedź na produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirusologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący, odpowiednio, 10 i 40. Izolaty z wyjściowym $FC \leq 10$ są wrażliwe; izolaty z $FC > 10$ do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z $FC > 40$ są oporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najrzadziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwtretowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji proteazy HIV-1 i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.		TITAN Tydzień 48.
	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

^b listy IAS-USA

Stwierdzono małą częstość rozwoju opornego wirusa HIV-1 u pacjentów niestosujących wcześniej terapii ART leczonych po raz pierwszy darunawirem/kobicystatem raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami ART, oraz u pacjentów, którzy stosowali wcześniej terapię ART bez mutacji RAM i otrzymywali darunawir/kobicystat w skojarzeniu z innymi lekami ART. Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i oporności na inhibitory proteazy HIV jako niepowodzenia wirologiczne w punkcie końcowym badania GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Tydzień 48.	
	Wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N=295	Wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N=18
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane genotypów rozwijających mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N		
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/8	1/7
Mutacje RAM dla PI	2/8	1/7
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane fenotypów wykazujących utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania ^c , n/N		
inhibitory proteazy		

darunawir	0/8	0/7
amprenawir	0/8	0/7
atazanawir	0/8	0/7
indynawir	0/8	0/7
lopinawir	0/8	0/7
sakwinawir	0/8	0/7
typranawir	0/8	0/7

^a Niepowodzenia wirologiczne zdefiniowano jako: nigdy nieosiągnięta supresja: potwierdzone zmniejszenie miana HIV-1 RNA $<1 \log_{10}$ z punktu wyjścia i ≥ 50 kopii/ml w Tygodniu 8; nawrót: HIV-1 RNA <50 kopii/ml po czym potwierdzone miano HIV-1 RNA do ≥ 400 kopii/ml lub potwierdzone zwiększenie $>1 \log_{10}$ HIV-1 RNA z nadiru; przerwanie leczenia z mianem HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml na ostatniej wizycie

^b listy IAS-USA

^c W badaniu GS-US-216-130 nie był dostępny wyjściowy fenotyp

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) typranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir.

Wśród wirologicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wśród wirologicznych niepowodzeń badania *GS-US-216-130* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Działanie kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetyki darunawiru wykazano w badaniu fazy I u zdrowych osób, które otrzymywały darunawir w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne darunawiru w stanie stacjonarnym były porównywalne, przy wzmocnieniu kobicystatem jak i rytonawirem. Informacje dotyczące kobicystatu patrz ChPL kobicystatu.

Pacjenci dorośli

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani i byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie GS-US-216-130 jest jednoramiennym otwartym badaniem fazy III oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru z kobicystatem u 313 dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 (295 wcześniej nieleczonych i 18 wcześniej leczonych). Ci pacjenci otrzymywali darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i wybranym przez badacza schematem podstawowym zawierającym 2 czynne leki z grupy NRTI.

Pacjenci z zakażeniem HIV-1 zakwalifikowani do tego badania podczas skringingu mieli genotyp niewykazujący mutacji RAM na darunawir i miano HIV-1 RNA ≥ 1000 kopii/ml. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności z analizy po 48 tygodniach badania GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Wyniki w Tygodniu 48	Wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 295	Wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 18	Wszyscy badani darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
średnia zmiana miana HIV-1 RNA z punktu wyjścia (log ₁₀ kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia ^b	+174	+102	+170

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Skuteczność produktu PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Dowody skuteczności produktu PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę są oparte o analizy danych z 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy ARTEMIS u pacjentów zakażonych HIV-1, uprzednio nieleczonych, porównującego produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 800/100 mg raz na dobę ze skojarzeniem lopinawir/rytonawir 800/200 mg na dobę (podawanych w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). Oba ramiona stosowały ustalony podstawowy schemat składający się z fumaranu tenofowiru dizoproksylu 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela pokazuje dane dotyczące skuteczności z analiz z 48 i 96 tygodni badania ARTEMIS:

ARTEMIS						
	Tydzień 48. ^a			Tydzień 96. ^b		
Wyniki	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^c Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA ≥ 100,000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+< 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d

mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	
---	-----	-----	--	-----	-----	--

^a Dane z analizy z tygodnia 48

^b Dane z analizy z tygodnia 96

^c Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^d Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^e Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirusologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml, wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie *non inferiority*) zarówno dla populacji ITT (*Intent-To-Treat*) oraz OP (*On Protocol*) w analizie 48 tygodni. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*.

Skuteczność produktu PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę, versus PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100,000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

- ^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR
^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %
^c Klasy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX
^d Różnica średnich
^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirusologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z jedną lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub wiremią HIV-1 RNA $\geq 100,000$ kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ cell count < 100 x 10⁶/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Młodzież

Młodzież od 12 do < 18 roku życia i masie ciała co najmniej 40 kg, która nie była poddawana wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie **DIONE** jest otwartym badaniem fazy II, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru u 12 pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Otrzymywali oni schemat PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirusologiczną określano jako zmniejszenie wirerii HIV-1 RNA o co najmniej 1,0 log₁₀ w porównaniu do wartości wyjściowych.

DIONE	
Wyniki w tygodniu 48.	PREZISTA/rytonawir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	83,3% (10)
zmiana procentowa CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^b	14
średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^b	221
zmniejszenie wirerii $\geq 1,0$ log ₁₀ w porównaniu do wartości wyjściowych	100%

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

W otwartym badaniu fazy II/III GS-US-216-0128 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, oraz farmakokinetykę darunawiru w dawce 800 mg i kobicystatu w dawce 150 mg (podawanych w oddzielnych tabletkach) oraz co najmniej 2 NRTI u 7 zakażonych HIV-1, leczonych wcześniej nastolatków z supresją wirusologiczną, ważących co najmniej 40 kg. Pacjenci przyjmowali stabilny schemat przeciwretrowirusowy (przez co najmniej 3 miesiące), składający się z darunawiru podawanego z rytonawirem, w skojarzeniu z 2 NRTI. Następnie zmieniono rytonawir na kobicystat 150 mg raz na dobę i kontynuowano podawanie darunawiru (N=7) oraz 2 NRTI.

Wyniki wirusologiczne u stosujących wcześniej terapię ART nastolatków z supresją wirusologiczną w 48 tygodniu	
GS-US-216-0128	
Wyniki w tygodniu 48	Darunawir/kobicystat + co najmniej 2 NRTI (N=7)
RNA HIV-1 <50 kopii/ml w analizie FDA typu Snapshot	85,7% (6)
Zmiana procentowa CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^{ba}	- 6,1%
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^a	-342 komórki/mm ³

^a Brak ekstrapolacji (dane zaobserwowane).

Z dodatkowymi rezultatami badań klinicznych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego PREZISTA 75 mg, 150 mg lub 600 mg, tabletki i 100 mg/ml zawiesina doustna.

Ciąża i połóg

Darunawir/rytonawir (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę) w skojarzeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i po porodzie. Odpowiedź wirusologiczna utrzymywała się w całym okresie badania w obu grupach. Nie stwierdzono żadnego przypadku przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 31 kobiet stosujących leczenie przeciwretrowirusowe aż do porodu. Nie stwierdzono żadnych nowych, istotnych klinicznie kwestii, dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru/rytonawiru u osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. *alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Kobicystat i rytonawir hamują CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych kobicystatu, patrz ChPL kobicystatu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągane w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru, stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności kobicystatu lub małych dawek rytonawiru jest niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki PREZISTA powinny być przyjmowane z kobicystatem lub rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa

na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w kale i w moczu wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydalą się w kale i moczu, odpowiednio, 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi, odpowiednio, 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir, obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych, otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir, obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych, otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 12 pacjentów, w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazała, że podawanie schematu PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę skutkuje ekspozycjami na darunawir porównywalnymi do uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to samo dawkowanie raz na dobę może być stosowane u poddawanej wcześniejszej terapii młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wirus HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/\text{l}$ (patrz

punkt 4.2).

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

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 10 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 14 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że ekspozycja na darunawir podawany w dawkach obliczonych na podstawie masy ciała, była porównywalna z uzyskiwaną u dorosłych osób otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir, takie jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie zależnych od masy ciała schematów dawkowania produktu PREZISTA/rytonawir raz na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lecz nie mających mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosiła <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosiła $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2).

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

Farmakokinetykę darunawiru w dawce 800 mg, podawanego jednocześnie z kobicystatem w dawce 150 mg u dzieci i młodzieży, badano u 7 nastolatków w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, w badaniu GS-US-216-0128. Średnia geometryczna ekspozycji u młodzieży (AUC_{τ}) była podobna w przypadku darunawiru i zwiększyła się o 19% w przypadku kobicystatu w porównaniu z ekspozycją uzyskaną u dorosłych, którzy otrzymywali darunawir 800 mg z kobicystatem 150 mg w badaniu GS-US-216-0130. Różnica zaobserwowana w przypadku kobicystatu nie została uznana za klinicznie istotną.

	Dorośli w badaniu GS-US-216-0130, tydzień 24 (Referencja)^a Średnia (%CV) GLSM	Młodzież w badaniu GS-US-216-0128, dzień 10 (Test)^b Średnia (%CV) GLSM	Proporcje GLSM (90% CI) (Test/Referencja)
N	60 ^c	7	
Parametr farmakokinetyczny darunawiru			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	81646 (32,2) 77534	80877 (29,5) 77217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parametr farmakokinetyczny kobicystatu			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

-
- ^a Dane PK z tygodnia 24. od osób otrzymujących DRV 800 mg + COBI 150 mg.
^b Dane PK z dnia 10. od osób otrzymujących DRV 800 mg + COBI 150 mg.
^c N=59 dla AUC_{tau} i C_{tau}.
^d Stężenie po dawce wstępnej (0 godz.) zostało wykorzystane jako substytut stężenia po 24 godzinach w celu oszacowania AUC_{tau} i C_{tau} w badaniu GS-US-216-0128.
^e N=57 i N=5 dla GLSM C_{tau} odpowiednio, w badaniu GS-US-216-0130 i badaniu GS-US-216-0128.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek ≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ¹⁴C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były, odpowiednio, większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetkę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Ciąża i połóg

Ekspozycja na całkowity darunawir i rytonawir podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę i darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę, jako części schematu przeciwretrowirusowego była ogólnie mniejsza w czasie ciąży niż podczas połogu. Jednakże, dla niezwiązanego (t.j. czynnego) darunawiru, parametry farmakokinetyczne zmniejszyły się w czasie ciąży w mniejszym stopniu w porównaniu do połogu, z powodu zwiększenia wolnej frakcji darunawiru w czasie ciąży w porównaniu z połogiem.

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwtretowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=12)^a	Trzeci trymestr ciąży (n=12)	Poroż (6-12 tygodni) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 dla AUC_{12h}

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwtretowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=17)	Trzeci trymestr ciąży (n=15)	Poroż (6-12 tygodni) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U kobiet otrzymujących darunawir/rytonawir w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, 28%, 26% i 26% mniejsze, w porównaniu do porożu: podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, 18%, 16% mniejsze i 2% większe, w porównaniu do porożu.

U kobiet otrzymujących darunawir/rytonawir w dawce 800/100 mg raz na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 33%, 31% i 30% mniejsze, w porównaniu do porożu: podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 29%, 32% i 50% mniejsze, w porównaniu do porożu.

Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg podawanych raz na dobę w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir. U kobiet otrzymujących darunawir/kobicystat w trakcie drugiego trymestru ciąży, średnie osobnicze wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 49%, 56% i 92% mniejsze, w porównaniu do porożu; w trakcie trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 37%, 50% i 89% mniejsze w porównaniu do porożu. Wolna frakcja była także znacznie zmniejszona, w tym stężenia C_{min} były mniejsze o około 90%. Główną przyczyną tych niskich ekspozycji jest znaczne zmniejszenie ekspozycji na kobicystat wynikające ze związanej z ciążą indukcji enzymów (patrz poniżej).

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwwirusowego, w czasie drugiego trymestru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=7)	Trzeci trymestr ciąży (n=6)	Poroż (6-12 tygodni) (n=6)
C _{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C _{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Ekspozycja na kobicystat była mniejsza w czasie ciąży, co mogło prowadzić do suboptymalnego wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych darunawiru. W czasie drugiego trymestru ciąży C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} kobicystatu były, odpowiednio, o 50%, 63% i 83% mniejsze w porównaniu z porożem. W czasie trzeciego trymestru ciąży C_{max}, AUC_{24h} i C_{min}, były, odpowiednio, o 27%, 49% i 83% mniejsze w porównaniu z porożem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów.

W badaniach toksyczności przy kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni, jako narządy docelowe działania leku, wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włókienka wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łącznie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogenne podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec akustyczny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących

darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenia w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5, a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego, biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły, odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Po podawaniu darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio, nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca).

Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

PREZISTA 800 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian
Hypromelloza

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 60 tabletek.
Opakowanie zawierające jedną butelkę.

PREZISTA 800 mg tabletki powlekane

Butelka o pojemności 75 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 30 tabletek.
Opakowanie zawierające w pudełku jedną butelkę lub trzy butelki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane
EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg tabletki powlekane
EU/1/06/380/007 – 30 tabletek powlekanych
EU/1/06/380/008 – 90 tabletek powlekanych (3 x 30)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lutego 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

PREZISTA zawiesina doustna
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

PREZISTA tabletki
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Włochy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk management plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OZNAKOWANIE PUDEŁKA DLA ZAWIESINY DOUSTNEJ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PREZISTA 100 mg/ml zawiesina doustna
darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiesiny zawiera 100 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219).
Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna
Butelka 200 ml
Opakowanie zawiera pipetę dozującą o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Przed zastosowaniem wstrząsnąć energicznie butelką.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Unikać ekspozycji na nadmierne ciepło.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

prezista 100 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
--

OZNAKOWANIE BUTELKI DLA ZAWIESINY DOUSTNEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 100 mg/ml zawiesina doustna
darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ
--

Każdy ml zawiesiny zawiera 100 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219).
Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

Zawiesina doustna
200 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Przed zastosowaniem wstrząsnąć energicznie butelką.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Unikać ekspozycji na nadmierne ciepło.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/006

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane
darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

480 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):
Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

prezista 75 mg *(dotyczy tylko opakowania zewnętrznego)*

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane
darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ
--

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

240 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):
Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

prezista 150 mg *(dotyczy tylko opakowania zewnętrznego)*

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane
darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):
Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

prezista 400 mg *(dotyczy tylko opakowania zewnętrznego)*

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane
darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ
--

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):
Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

prezista 600 mg (*dotyczy tylko opakowania zewnętrznego*)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 800 mg tabletki powlekane
darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ
--

Każda tabletka powlekana zawiera 800 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych (3 butelki zawierające 30 tabletek każda)
Butelek nie wydaje się oddzielnie

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/007 - 30 tabletek powlekanych
EU/1/06/380/008 - 90 tabletek powlekanych (3 x 30)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):
Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

prezista 800 mg *(dotyczy tylko opakowania zewnętrznego)*

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA zawiesina doustna 100 mg/ml darunawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA

PREZISTA zawiera substancję czynną darunawir. PREZISTA to lek przeciwwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i powyżej, o masie ciała powyżej 15 kg, zakażonych wirusem HIV (patrz punkt **Jak stosować lek PREZISTA**).

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką kobicystatu lub rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na kobicystat lub rytonawir;
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Należy powiedzieć lekarzowi o **wszystkich** przyjmowanych lekach, w tym o lekach przyjmowanych doustnie, wziewnie, we wstrzyknięciach lub stosowanych na skórę.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków, należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>awanafile</i>	leczenie zaburzeń erekcji
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>kolchicina</i> (w zaburzeniach nerek i (lub) wątroby)	leczenie dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej
<i>lurazydon</i> , <i>pimozyd</i> , <i>kwetiapina</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
alkaloidy <i>sporyszu</i> , takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergometryna</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migrenowych bólów głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>dronedaron</i> , <i>iwabradyna</i> , <i>chinidyna</i> , <i>ranolazyna</i>	leczenie niektórych chorób serca np. zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> , <i>symwastatyna</i> i <i>lomitapid</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np. gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir/rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>elbaswir/grazoprewir</i>	leczenie zakażenia WZW C
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym
<i>tikagrelor</i>	zapobieganie agregacji płytek krwi u pacjentów po wcześniejszym zawale serca
<i>naloksegol</i>	leczenie zaparć spowodowanych stosowaniem opioidów
<i>dapoksetyna</i>	leczenie przedwczesnego wytrysku
<i>domperidon</i>	leczenie nudności i wymiotów

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U osób przyjmujących lek PREZISTA może wystąpić wysypka skórna. Niezbyt często wysypka może mieć ciężką postać lub zagrażać życiu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpi wysypka.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących (w leczeniu zakażenia HIV) lek PREZISTA i *raltegrawir*, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np. powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie, objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia, związane z przebytymi zakażeniami, mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używane w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Dzieci

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek PREZISTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „**Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami**”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV, należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)].

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru ze wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leki przeciwdrgawkowe);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV-1);
- *ryfapentyny, ryfabutyny* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV-1).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków i lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *amlodypiny, diltiazemu, dyzopiramidu, karwedilolu, felodypiny, flekainidu, lidokainy, metoprololu, meksyletyny, nifedypiny, nikardypiny, propafenonu, tymololu, werapamilu* (leki naskórowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradiolu z drospirenem*. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko podwyższonego stężenia potasu związanego z drospirenem;
- *atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny* (leki zmniejszające stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka uszkodzenia mięśni - lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyki);
- *cyklosporyny, ewerolimus, takrolimus, syrolimus* (leki osłabiające działanie układu odpornościowego), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *kortykosteroidów, w tym betametazonu, budezonidu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcynolonu*. Te leki stosuje się w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni i innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, wziewnie, wstrzykiwane lub podawane na skórę. Jeśli nie można stosować zamiennych leków, stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po ocenie lekarza i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów przez lekarza prowadzącego;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (lek stosowany w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (lek złożony stosowany w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotinibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
- *fentanylu, oksykodonu, tramadolu* (w leczeniu bólu);
- *fezoferodyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, a dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, warfaryny* (leki zmniejszające krzepliwość krwi);
- *alfentanilu* (do iniekcji, silny i o krótkim działaniu lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leki przeciwgrzybicze). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyliny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leki przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe);
- *marawiroku* (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV);
- *metadonu* (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *karbamazepiny, klonazepamu* (leki zapobiegające drgawkom lub stosowane w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (w leczeniu dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu stosowanego we wstrzyknięciach, zolpidemu* (leki uspokajające i nasenne);
- *perfenazyny, rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne);
- *metforminy* (lek przeciw cukrzycy typu 2).

Nie jest to pełna lista leków. Należy powiadomić lekarza o **wszystkich** lekach, które pacjent przyjmuje.

Stosowanie leku PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z rytonawirem bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z kobicystatem.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku PREZISTA.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Zawiesina doustna PREZISTA zawiera sodu parahydroksybenzesan metylu. U niektórych osób może to powodować wystąpienie reakcji alergicznej (czasem opóźnionej).

Lek PREZISTA zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w mililitrze, więc uważa się, że jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki.

W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku PREZISTA wraz z kobicystatem lub rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku podawanej raz na dobę, na podstawie masy ciała i wieku dziecka (patrz tabela poniżej). Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 800 mg dla leku PREZISTA i 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku PREZISTA, zawiesina doustna, oraz kobicystatu (tabletki) lub rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru ^a to:	Jedna dawka kobicystatu to:
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów (6 mililitrów)	100 mg (1,2 mililitra)	nie stosuje się
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów (6,8 mililitra)	100 mg (1,2 mililitra)	nie stosuje się
powyżej 40 kilogramów	800 miligramów (8 mililitrów)	100 mg (1,2 mililitra)	150 mg ^b

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

^b dziecko musi być w wieku 12 lat lub starsze

Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA codziennie i zawsze razem z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg oraz z jedzeniem. Lek PREZISTA nie daje pożądanego efektu terapeutycznego, gdy podawany jest bez kobicystatu lub rytonawiru i bez jedzenia. Dziecko musi zjeść posiłek lub przekąsić coś do 30 minut przed przyjęciem leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru. Rodzaj pokarmu nie ma tutaj znaczenia.

Lekarz prowadzący zdecyduje czy dziecko powinno przyjmować lek PREZISTA z kobicystatem czy z rytonawirem.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała i wieku dziecka (patrz tabela poniżej). Lekarz oceni, czy dawkowanie raz na dobę czy dwa razy na dobę będzie odpowiednie dla dziecka. Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 600 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, lub 800 mg dla leku PREZISTA i 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku PREZISTA, zawiesina doustna, oraz kobicystatu (tabletki) lub rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Dawkowanie dwa razy na dobę

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru ^a to:
od 15 do 30 kilogramów	380 miligramów (3,8 mililitra)	50 mg (0,6 mililitra)
od 30 do 40 kilogramów	460 miligramów (4,6 mililitra)	60 mg (0,8 mililitra)
powyżej 40 kilogramów	600 miligramów (6 mililitrów)	100 mg (1,2 mililitra)

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Dawkowanie raz na dobę

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru ^a to:	Jedna dawka kobicystatu to:
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów (6 mililitrów)	100 mg (1,2 mililitrów)	nie stosuje się
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów (6,8 mililitrów)	100 mg (1,2 mililitrów)	nie stosuje się
powyżej 40 kilogramów	800 miligramów (8 mililitrów)	100 mg (1,2 mililitrów)	150 mg ^b

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

^b dziecko musi być w wieku 12 lat lub starsze

Wskazówki dotyczące stosowania leku PREZISTA u dzieci:

- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA zawsze w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem. Lek PREZISTA nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku PREZISTA i rytonawiru dwa razy na dobę lub raz na dobę lub leku PREZISTA i kobicystatu raz na dobę. Jeśli zalecono lek PREZISTA dwa razy na dobę, dziecko musi przyjmować jedną dawkę rano, a drugą wieczorem. Lekarz prowadzący dokona wyboru odpowiedniego schematu dawkowania dla dziecka.
- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA w trakcie posiłku. Lek PREZISTA nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Typowa dawka leku PREZISTA wynosi 800 mg raz na dobę.

Należy przyjmować lek PREZISTA codziennie i zawsze razem z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg oraz z jedzeniem. Lek PREZISTA nie daje pożądanego efektu terapeutycznego, gdy podawany jest bez kobicystatu lub rytonawiru i bez jedzenia. Należy zjeść posiłek lub przekąsić coś do 30 minut przed przyjęciem leku PREZISTA i rytonawiru. Rodzaj pokarmu nie ma tutaj znaczenia. Nawet w przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku PREZISTA ani kobicystatu lub rytonawiru bez konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg leku PREZISTA jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.
LUB
- 800 mg leku PREZISTA jednocześnie ze 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z kobicystatem lub rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez kobicystatu lub rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.

Instrukcja stosowania

W celu dokładnego odmierzenia dawki należy użyć pipety dołączonej do opakowania:

1. Przed użyciem wstrząsnąć energicznie butelką.
2. Otworzyć butelkę leku PREZISTA, zawiesina doustna, przyciskając plastikową zakrętkę i obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
3. Włożyć maksymalnie pipetę do butelki.



4. Pociągnąć tłoczek, tak aby górna krawędź cylindra wskazywała zaleconą przez lekarza dawkę leku.
5. Przyjęcie dawki leku PREZISTA. Należy włożyć koniec pipety dozującej do ust. Wcisnąć tłoczek i następnie połknąć zawiesinę.
6. Zamknąć butelkę zakrętką po użyciu i przechowywać lek PREZISTA, zawiesina doustna, zgodnie z zaleceniami w punkcie 5 poniżej.
7. Po każdym użyciu usunąć tłoczek z cylindra pipety, przepłukać obie części wodą i pozostawić do wyschnięcia.
8. Po wyschnięciu złożyć pipetę i przechowywać razem z butelką leku PREZISTA.

Nie należy używać załączonej pipety do innych leków.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pacjent przyjmuje lek PREZISTA dwa razy na dobę, a pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zawiesinę. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli pacjent przyjmuje lek PREZISTA raz na dobę, a pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 12 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zawiesinę. Każdej dawce powinien towarzyszyć kobicystat lub rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 12 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wymiotów po przyjęciu leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru

W przypadku wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku PREZISTA oraz kobicystatu lub rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po więcej niż 4 godzinach** od przyjęcia leku, nie należy przyjmować kolejnej dawki leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru do następnego regularnie zaplanowanego terminu.

W przypadku braku pewności co do sposobu postępowania w razie pominięcia dawki lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania leku PREZISTA bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku PREZISTA. Jeśli pacjent ma przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, lekarz powinien częściej zlecać badania krwi, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powikłań wątrobowych. Należy porozmawiać z lekarzem o objawach zaburzeń czynności wątroby. Mogą one obejmować: zażółcenie skóry lub oczu, ciemny mocz (barwy herbaty), odbarwione stolce (kał), nudności, wymioty, utratę apetytu lub ból i dyskomfort poniżej żeber po prawej stronie.

Wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegraviru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy porozmawiać z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: cukrzyca (często) i zapalenie trzustki (niezbyt często).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybki rytm serca;
- zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła;
- stan zapalny żołądka lub jamy ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość jamy ustnej, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;

- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach;
- bóle mięśni, skurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, niepokój, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1000)

- zespół DRESS [ciężka wysypka, której mogą towarzyszyć: gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększona liczba eozynofili (rodzaj białych krwinek), objawy wątrobowe, nerkowe lub płucne];
- atak serca, wolny rytm serca, palpitacje;
- zaburzenia widzenia;
- dreszcze, złe samopoczucie;
- uczucie zagubienia lub dezorientacji, zmiany nastroju, niepokój ruchowy;
- omdlenia, napady padaczki, zmiany lub utrata smaku;
- ból w jamie ustnej, krwawe wymioty, stan zapalny warg, suchość warg, język obłożony;
- katar;
- chorobowe zmiany skórne, sucha skóra;
- sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV, należących do tej samej rodziny co PREZISTA, obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Unikać ekspozycji na nadmierne ciepło.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda mililitr zawiesiny zawiera 100 miligramów darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: hydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokrystaliczna, sodu karmeloza, kwas cytrynowy jednowodny, sukraloza, aromat truskawkowy, aromat maskujący, metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219), kwas solny (do ustalenia pH), woda oczyszczona.

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Nieprzezroczysta zawiesina w kolorze białym do szaro-białego.

Zawiesina znajduje się w butelce ze szkła oranżowego o pojemności 200 ml, zamkniętej polipropylenową nakrętką zabezpieczającą butelkę przed otwarciem przez dzieci z dołączoną pipetą dozującą z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml. W szyjce butelki umieszczono wkładkę z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) ułatwiającą użycie pipety dozującej. Nie należy używać załączonej pipety do innych leków.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 miligramów, 150 miligramów, 400 miligramów, 600 miligramów i 800 miligramów.

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane darunawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA zawiera substancję czynną darunawir. PREZISTA to lek przeciwwirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i powyżej, o masie ciała powyżej 15 kg, zakażonych wirusem HIV, które były już leczone innymi lekami przeciwwirusowymi.

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na rytonawir.
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach, w tym o lekach przyjmowanych doustnie, wziewnie, we wstrzyknięciach lub stosowanych na skórę.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków, należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>awanafile</i>	leczenie zaburzeń erekcji
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>kolchicina</i> (w zaburzeniach nerek i (lub) wątroby)	leczenie dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej
<i>lurazydon</i> , <i>pimozyd</i> , <i>kwetiapina</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
alkaloidy sporyszu takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergometryna</i> oraz <i>metrylgonowina</i>	leczenie migrenowych bólów głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>dronedaron</i> , <i>iwabradyna</i> , <i>chinidyna</i> , <i>ranolazyna</i>	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> , <i>symwastatyna</i> i <i>lomitapid</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir</i> / <i>rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>elbaswir</i> / <i>grazoprewir</i>	leczenie zakażenia WZW C
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym
<i>tikagrelor</i>	zapobieganie agregacji płytek krwi u pacjentów po wcześniejszym zawale serca
<i>naloksegol</i>	leczenie zaparć spowodowanych stosowaniem opioidów
<i>dapoksetyna</i>	leczenie przedwczesnego wytrysku
<i>domperidon</i>	leczenie nudności i wymiotów

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U osób przyjmujących lek PREZISTA może wystąpić wysypka skórna. Niezbyt często wysypka może mieć ciężką postać lub zagrażać życiu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpi wysypka.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących (w leczeniu zakażenia HIV) lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np. powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie, objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia, związane z przebytymi zakażeniami, mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używane w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Dzieci

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek PREZISTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „**Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami**”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV, należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)].

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru ze wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leki przeciwdrgawkowe);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV-1);
- *ryfapentyny, ryfabutyny* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV-1).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków i lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *amlodypiny, diltiazemu, dyzopiramidu, karwedilolu, felodypiny, flekainidu, lidokainy, metoprololu, meksyletyny, nifedypiny, nikardypiny, propafenonu, tymololu, werapamilu* (leki naskórowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradiolu z drospirenem*. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko podwyższonego stężenia potasu związanego z drospirenem;
- *atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny* (leki zmniejszające stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka uszkodzenia mięśni - lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyki);
- *cyklosporyny, ewerolimus, takrolimus, syrolimus* (leki osłabiające działanie układu odpornościowego), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *kortykosteroidów, w tym betametazonu, budezonidu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcynolonu*. Te leki stosuje się w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni i innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, wziewnie, wstrzykiwane lub podawane na skórę. Jeśli nie można stosować zamiennych leków, stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po ocenie lekarza i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów przez lekarza prowadzącego;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (lek stosowany w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (lek złożony stosowany w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotinibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
- *fentanylu, oksykodonu, tramadolu* (w leczeniu bólu);
- *fezoferodyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, a dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, warfaryny* (leki zmniejszające krzepliwość krwi);
- *alfentanilu* (do iniekcji, silny i o krótkim działaniu lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leki przeciwgrzybicze). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyliny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leki przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe);
- *marawiroku* (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV);
- *metadonu* (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *karbamazepiny, klonazepamu* (leki zapobiegające drgawkom lub stosowane w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (w leczeniu dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu* *podawanego we wstrzyknięciach, zolpidemu* (leki uspokajające i nasenne);
- *perfenazyny, rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne).

Nie jest to pełna lista leków. Należy powiadomić lekarza o **wszystkich** lekach, które pacjent przyjmuje.

Stosowanie leku PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z rytonawirem bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z kobicystatem.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku PREZISTA.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Lek PREZISTA zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, więc uważa się, że jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku PREZISTA wraz z rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku podawanej raz na dobę, na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej). Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 800 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku PREZISTA, tabletki, oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru^a to:
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów	100 miligramów
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów	100 miligramów
powyżej 40 kilogramów	800 miligramów	100 miligramów

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej).

Lekarz oceni, czy dawkowanie raz na dobę czy dwa razy na dobę będzie odpowiednie dla dziecka.

Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 600 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, lub 800 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku PREZISTA oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. Ze względu na fakt, że w sprzedaży dostępne są tabletki leku wykazujące różną siłę działania, lekarz przepisze odpowiednią kombinację w celu uzyskania właściwej dawki leku PREZISTA. Dostępny jest także lek PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej. Lekarz prowadzący oceni, która postać leku PREZISTA - tabletki czy zawiesina doustna, jest odpowiednia dla dziecka.

Dawkowanie dwa razy na dobę

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
od 15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku PREZISTA + 50 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
od 30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku PREZISTA + 60 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
powyżej 40 kilogramów*	600 miligramów leku PREZISTA + 100 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę

* Dla młodzieży w wieku 12 lat i więcej, ważącej co najmniej 40 kg, lekarz prowadzący ustali czy można zastosować lek PREZISTA 800 mg raz na dobę. Tej dawki nie można podać za pomocą tabletek zawierających 75 mg. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie raz na dobę

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru^a to:
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów	100 miligramów
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów	100 miligramów
powyżej 40 kilogramów	800 miligramów	100 miligramów

Wskazówki dotyczące stosowania leku PREZISTA u dzieci:

- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek PREZISTA nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku PREZISTA i rytonawiru dwa razy na dobę lub raz na dobę. Jeśli zalecono przyjmowanie leku PREZISTA dwa razy na dobę, dziecko musi przyjmować jedną dawkę rano, a drugą wieczorem. Lekarz określi właściwy schemat dawkowania dla dziecka.
- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA w trakcie posiłku. Lek PREZISTA nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku PREZISTA, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 75 mg leku. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

LUB

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg lub 1 tabletkę zawierającą 800 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę. W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek PREZISTA o mocy 400 mg lub 800 mg.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku PREZISTA rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku PREZISTA wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek PREZISTA 75 mg i 150 mg, tabletki, oraz zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze, jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę, obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wymiotów po przyjęciu leku PREZISTA i rytonawiru

W przypadku wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku PREZISTA oraz rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po więcej niż 4 godzinach** od przyjęcia leku, nie należy przyjmować kolejnej dawki leku PREZISTA i rytonawiru do następnego regularnie zaplanowanego terminu.

W przypadku braku pewności co do sposobu postępowania w razie pominięcia dawki lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku PREZISTA. Jeśli pacjent ma przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, lekarz powinien częściej zlecać badania krwi, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powikłań wątrobowych. Należy porozmawiać z lekarzem o objawach zaburzeń czynności wątroby. Mogą one obejmować: zażółcenie skóry lub oczu, ciemny moc (barwy herbaty), odbarwione stolce (kał), nudności, wymioty, utratę apetytu lub ból i dyskomfort poniżej żeber po prawej stronie.

Wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy porozmawiać z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: cukrzyca (często) i zapalenie trzustki (niezbyt często).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybki rytm serca;
- zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła;
- stan zapalny żołądka lub jamy ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość jamy ustnej, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach;
- bóle mięśni, skurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, niepokój, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1000)

- zespół DRESS [ciężka wysypka, której mogą towarzyszyć: gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększona liczba eozynofili (rodzaj białych krwinek), objawy wątrobowe, nerkowe lub płucne];
- atak serca, wolny rytm serca, palpitacje;
- zaburzenia widzenia;
- dreszcze, złe samopoczucie;
- uczucie zagubienia lub dezorientacji, zmiany nastroju, niepokój ruchowy;
- omdlenia, napady padaczki, zmiany lub utrata smaku;
- ból w jamie ustnej, krwawe wymioty, stan zapalny warg, suchość warg, język obłożony;
- katar;
- chorobowe zmiany skórne, sucha skóra;
- sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształki darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV, należących do tej samej rodziny co PREZISTA, obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku PREZISTA.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletką zawiera 75 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E 171), talk.

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Białe, owalne tabletki powlekane z napisem TMC po jednej stronie, 75 po drugiej stronie. 480 tabletek w plastikowej butelce.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 150 mg, 400 mg, 600 mg i 800 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137 955 955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

janssenita@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ

Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB

Tfn: +46 8 626 50 00

jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane darunawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA zawiera substancję czynną darunawir. PREZISTA to lek przeciwwirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i powyżej, o masie ciała powyżej 15 kg, zakażonych wirusem HIV, które były już leczone innymi lekami przeciwwirusowymi.

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na rytonawir.
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Należy powiedzieć lekarzowi o **wszystkich** przyjmowanych lekach, w tym o lekach przyjmowanych doustnie, wziewnie, we wstrzyknięciach lub stosowanych na skórę.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków, należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>awanafile</i>	leczenie zaburzeń erekcji
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>kolchicina</i> (w zaburzeniach nerek i (lub) wątroby)	leczenie dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej
<i>lurazydon</i> , <i>pimozyd</i> , <i>kwetiapina</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
alkaloidy sporyszu takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergometryna</i> oraz <i>metrylgonowina</i>	leczenie migrenowych bólów głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>dronedaron</i> , <i>iwabradyna</i> , <i>chinidyna</i> , <i>ranolazyna</i>	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> , <i>symwastatyna</i> i <i>lomitapid</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir</i> / <i>rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>elbaswir</i> / <i>grazoprewir</i>	leczenie zakażenia WZW C
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym
<i>tikagrelor</i>	zapobieganie agregacji płytek krwi u pacjentów po wcześniejszym zawale serca
<i>naloksegol</i>	leczenie zaparć spowodowanych stosowaniem opioidów
<i>dapoksetyna</i>	leczenie przedwczesnego wytrysku
<i>domperidon</i>	leczenie nudności i wymiotów

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U osób przyjmujących lek PREZISTA może wystąpić wysypka skórna. Niezbyt często wysypka może mieć ciężką postać lub zagrażać życiu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpi wysypka.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących (w leczeniu zakażenia HIV) lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np. powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie, objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia, związane z przebytymi zakażeniami, mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używane w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Dzieci

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek PREZISTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „**Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami**”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV, należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)].

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru ze wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leki przeciwdrgawkowe);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV-1);
- *ryfapentyny, ryfabutyny* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV-1).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków i lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *amlodypiny, diltiazemu, dyzopiramidu, karwedilolu, felodypiny, flekainidu, lidokainy, metoprololu, meksyletyny, nifedypiny, nikardypiny, propafenonu, tymololu, werapamilu* (leki naskórowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradiolu z drospirenem*. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko podwyższonego stężenia potasu związanego z drospirenem;
- *atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny* (leki zmniejszające stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka uszkodzenia mięśni - lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyki);
- *cyklosporyny, ewerolimus, takrolimus, syrolimus* (leki osłabiające działanie układu odpornościowego), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *kortykosteroidów, w tym betametazonu, budezonidu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcynolonu*. Te leki stosuje się w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni i innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, wziewnie, wstrzykiwane lub podawane na skórę. Jeśli nie można stosować zamiennych leków, stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po ocenie lekarza i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów przez lekarza prowadzącego;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (lek stosowany w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (lek złożony stosowany w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotinibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
- *fentanylu, oksykodonu, tramadolu* (w leczeniu bólu);
- *fezoferodyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, a dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, warfaryny* (leki zmniejszające krzepliwość krwi);
- *alfentanilu* (do iniekcji, silny i o krótkim działaniu lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leki przeciwgrzybicze). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyliny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leki przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe);
- *marawiroku* (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV);
- *metadonu* (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *karbamazepiny, klonazepamu* (leki zapobiegające drgawkom lub stosowane w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (w leczeniu dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu* podawanego *we wstrzyknięciach, zolpidemu* (leki uspokajające i nasenne);
- *perfenazyny, rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne).

Nie jest to pełna lista leków. Należy powiadomić lekarza o **wszystkich** lekach, które pacjent przyjmuje.

Stosowanie leku PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z rytonawirem bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z kobicystatem.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku PREZISTA.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Lek PREZISTA zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, więc uważa się, że jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku PREZISTA wraz z rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku podawanej raz na dobę, na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej). Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 800 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku PREZISTA, tabletki, oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru ^a to:
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów	100 miligramów
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów	100 miligramów
powyżej 40 kilogramów	800 miligramów	100 miligramów

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej).

Lekarz oceni, czy dawkowanie raz na dobę czy dwa razy na dobę będzie odpowiednie dla dziecka.

Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 600 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, lub 800 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku PREZISTA oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. Ze względu na fakt, że w sprzedaży dostępne są tabletki leku wykazujące różną siłę działania, lekarz przepisze odpowiednią kombinację w celu uzyskania właściwej dawki leku PREZISTA. Dostępny jest także lek PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej. Lekarz prowadzący oceni, która postać leku PREZISTA - tabletki czy zawiesina doustna, jest odpowiednia dla dziecka.

Dawkowanie dwa razy na dobę

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
od 15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku PREZISTA + 50 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
od 30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku PREZISTA + 60 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
powyżej 40 kilogramów*	600 miligramów leku PREZISTA + 100 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę

* Dla młodzieży w wieku 12 lat i więcej, ważącej co najmniej 40 kg, lekarz prowadzący ustali czy można zastosować lek PREZISTA 800 mg raz na dobę. Tej dawki nie można podać za pomocą tabletek zawierających 150 mg. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie raz na dobę

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru ^a to:
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów	100 miligramów
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów	100 miligramów
powyżej 40 kilogramów	800 miligramów	100 miligramów

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Wskazówki dotyczące stosowania leku PREZISTA u dzieci:

- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek PREZISTA nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku PREZISTA i rytonawiru dwa razy na dobę lub raz na dobę. Jeśli zalecono przyjmowanie leku PREZISTA dwa razy na dobę, dziecko musi przyjmować jedną dawkę rano, a drugą wieczorem. Lekarz określi właściwy schemat dawkowania dla dziecka.
- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA w trakcie posiłku. Lek PREZISTA nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku PREZISTA, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 150 mg leku. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg leku PREZISTA jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.
- LUB
- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę. W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek PREZISTA o mocy 400 mg i 800 mg.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku PREZISTA rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku PREZISTA wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek PREZISTA 75 mg i 150 mg, tabletki, oraz zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze, jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę, obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wymiotów po przyjęciu leku PREZISTA i rytonawiru

W przypadku wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku PREZISTA oraz rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po więcej niż 4 godzinach** od przyjęcia leku, nie należy przyjmować kolejnej dawki leku PREZISTA i rytonawiru do następnego regularnie zaplanowanego terminu.

W przypadku braku pewności co do sposobu postępowania w razie pominięcia dawki lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku PREZISTA. Jeśli pacjent ma przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, lekarz powinien częściej zlecać badania krwi, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powikłań wątrobowych. Należy porozmawiać z lekarzem o objawach zaburzeń czynności wątroby. Mogą one obejmować: zażółcenie skóry lub oczu, ciemny moczu (barwy herbaty), odbarwione stolce (kał), nudności, wymioty, utratę apetytu lub ból i dyskomfort poniżej żeber po prawej stronie.

Wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy porozmawiać z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: cukrzyca (często) i zapalenie trzustki (niezbyt często).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybki rytm serca;
- zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła;
- stan zapalny żołądka lub jamy ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość jamy ustnej, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach;
- bóle mięśni, skurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, niepokój, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1000)

- zespół DRESS [ciężka wysypka, której mogą towarzyszyć: gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększona liczba eozynofili (rodzaj białych krwinek), objawy wątrobowe, nerkowe lub płucne];
- atak serca, wolny rytm serca, palpitacje;
- zaburzenia widzenia;
- dreszcze, złe samopoczucie;
- uczucie zagubienia lub dezorientacji, zmiany nastroju, niepokój ruchowy;
- omdlenia, napady padaczki, zmiany lub utrata smaku;
- ból w jamie ustnej, krwawe wymioty, stan zapalny warg, suchość warg, język obłożony;
- katar;
- chorobowe zmiany skórne, sucha skóra;
- sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV, należących do tej samej rodziny co PREZISTA, obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletką zawiera 150 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk.

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Białe, owalne tabletki powlekane z napisem TMC po jednej stronie, 150 po drugiej stronie. 240 tabletek w plastikowej butelce.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 mg, 400 mg, 600 mg i 800 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ

Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB

Tfn: +46 8 626 50 00

jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane darunawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA zawiera substancję czynną darunawir. PREZISTA to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA w postaci tabletek 400 miligramów stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci (w wieku 3 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 40 kg) zakażonych wirusem HIV oraz

- które wcześniej nie były leczone żadnymi innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- u niektórych pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz to ustali).

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką kobicystatu lub rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na kobicystat lub rytonawir.
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Należy powiedzieć lekarzowi o **wszystkich** przyjmowanych lekach, w tym o lekach przyjmowanych doustnie, wziewnie, we wstrzyknięciach lub stosowanych na skórę.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków, należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>awanafil</i>	leczenie zaburzeń erekcji
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>kolchicyna</i> (w zaburzeniach nerek i (lub) wątroby)	leczenie dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej
<i>lurazydon</i> , <i>pimozyd</i> , <i>kwetiapina</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
alkaloidy sporyszu takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergometryna</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migrenowych bólów głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>dronedaron</i> , <i>iwabradyna</i> , <i>chinidyna</i> , <i>ranolazyna</i>	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> , <i>symwastatyna</i> i <i>lomitapid</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir/rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>elbaswir/grazoprewir</i>	leczenie zakażenia WZW C
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym
<i>tikagrelor</i>	zapobieganie agregacji płytek krwi u pacjentów po wcześniejszym zawale serca
<i>naloksegol</i>	leczenie zaparć spowodowanych stosowaniem opioidów
<i>dapoksetyna</i>	leczenie przedwczesnego wytrysku
<i>domperidon</i>	leczenie nudności i wymiotów

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U osób przyjmujących lek PREZISTA może wystąpić wysypka skórna. Niezbyt często wysypka może mieć ciężką postać lub zagrażać życiu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpi wysypka.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących (w leczeniu zakażenia HIV) lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np. powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie, objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia, związane z przebytymi zakażeniami, mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używane w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Dzieci i młodzież

Lek PREZISTA w postaci tabletek 400 miligramów nie jest przeznaczony dla dzieci poniżej 3 lat i masy ciała poniżej 40 kg.

Lek PREZISTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „**Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami**”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV, należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)].

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru ze wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leki przeciwdrgawkowe);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenzu* (zakażenia HIV-1);
- *ryfapentyny, ryfabutyny* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV-1).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków i lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *amlodypiny, diltiazemu, dyzopiramidu, karwedilolu, felodypiny, flekainidu, lidokainy, metoprololu, meksyletyny, nifedypiny, nikardypiny, propafenonu, tymololu, werapamilu* (leki naskórowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradiolu z drospirenem*. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko podwyższonego stężenia potasu związanego z drospirenem;
- *atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny* (leki zmniejszające stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka uszkodzenia mięśni - lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyki);
- *cyklosporyny, ewerolimus, takrolimus, syrolimus* (leki osłabiające działanie układu odpornościowego), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *kortykosteroidów, w tym betametazonu, budezonidu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcynolonu*. Te leki stosuje się w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni i innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, wziewnie, wstrzykiwane lub podawane na skórę. Jeśli nie można stosować zamiennych leków, stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po ocenie lekarza i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów przez lekarza prowadzącego;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (lek stosowany w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (lek złożony stosowany w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotinibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
- *fentanyl, oksykodon, tramadol* (w leczeniu bólu);
- *fezoferodyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, a dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, warfaryny* (leki zmniejszające krzepliwość krwi);
- *alfentanilu* (do iniekcji, silny i o krótkim działaniu lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leki przeciwgrzybicze). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyliny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leki przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe);
- *marawiroku* (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV);
- *metadonu* (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *karbamazepiny, klonazepamu* (leki zapobiegające drgawkom lub stosowane w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (w leczeniu dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu stosowanego we wstrzyknięciach, zolpidemu* (leki uspokajające i nasenne);
- *perfenazyny, rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne);
- *metforminy* (lek przeciw cukrzycy typu 2).

Nie jest to pełna lista leków. Należy powiadomić lekarza o **wszystkich** lekach, które pacjent przyjmuje.

Stosowanie leku PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z rytonawirem bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z kobicystatem.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku PREZISTA.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Tabletki PREZISTA zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

Lek PREZISTA zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, więc uważa się, że jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku PREZISTA wraz z kobicystatem lub rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek PREZISTA 400 mg.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej nie przyjmowali leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to określi)

Typowa dawka leku PREZISTA wynosi 800 mg (2 tabletki zawierające po 400 mg leku PREZISTA lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) raz na dobę.

Należy przyjmować lek PREZISTA codziennie i zawsze razem z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg oraz z jedzeniem. Lek PREZISTA nie daje pożądanego efektu terapeutycznego, gdy podawany jest bez kobicystatu lub rytonawiru i bez jedzenia. Należy zjeść posiłek lub przekąsić coś do 30 minut przed przyjęciem leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru. Rodzaj pokarmu nie ma tutaj znaczenia.

Nawet w przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku PREZISTA z kobicystatem lub rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować dwie tabletki po 400 mg o tej samej porze, raz na dobę (codziennie).
- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie ze 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmem.
- Tabletki połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem PREZISTA i kobicystatem lub rytonawirem, zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Lek PREZISTA, zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze, jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej przyjmowali leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie ze 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru raz na dobę.

LUB

- 600 mg leku PREZISTA jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej z rytonawirem, i w wieku 12 lat i więcej z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

- Typowa dawka leku PREZISTA wynosi 800 mg (2 tabletki zawierające po 400 mg leku PREZISTA lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) razem ze 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu raz na dobę.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej z rytonawirem, i w wieku 12 lat i więcej z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu raz na dobę.

LUB

- 600 mg leku PREZISTA jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla dzieci w wieku 3 lat i powyżej z rytonawirem, i w wieku 12 lat i więcej z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów

- Przyjmować dawkę 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) o tej samej porze, raz na dobę, codziennie.
- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie ze 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmem.
- Tabletki połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem PREZISTA i rytonawirem lub kobicystatem, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę, obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 12 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć kobicystat lub rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 12 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wymiotów po przyjęciu leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru

W przypadku wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku PREZISTA oraz kobicystatu lub rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po więcej niż 4 godzinach** od przyjęcia leku, nie należy przyjmować kolejnej dawki leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru do następnego regularnie zaplanowanego terminu.

W przypadku braku pewności co do sposobu postępowania w razie pominięcia dawki lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku PREZISTA. Jeśli pacjent ma przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, lekarz powinien częściej zlecać badania krwi, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powikłań wątrobowych. Należy porozmawiać z lekarzem o objawach zaburzeń czynności wątroby. Mogą one obejmować: zażółcenie skóry lub oczu, ciemny moczu (barwy herbaty), odbarwione stolce (kał), nudności, wymioty, utratę apetytu lub ból i dyskomfort poniżej żeber po prawej stronie.

Wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy porozmawiać z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: cukrzyca (często) i zapalenie trzustki (niezbyt często).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata siły, trudności w zasypianiu;

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybki rytm serca;
- zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła;
- stan zapalny żołądka lub jamy ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość jamy ustnej, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach;
- bóle mięśni, skurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;

- zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, niepokój, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1000)

- zespół DRESS [ciężka wysypka, której mogą towarzyszyć: gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększona liczba eozynofili (rodzaj białych krwinek), objawy wątrobowe, nerkowe lub płucne];
- atak serca, wolny rytm serca, palpitacje;
- zaburzenia widzenia;
- dreszcze, złe samopoczucie;
- uczucie zagubienia lub dezorientacji, zmiany nastroju, niepokój ruchowy;
- omdlenia, napady padaczki, zmiany lub utrata smaku;
- ból w jamie ustnej, krwawe wymioty, stan zapalny warg, suchość warg, język obłożony;
- katar;
- chorobowe zmiany skórne, sucha skóra;
- sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV, należących do tej samej rodziny co PREZISTA, obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku PREZISTA.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną jest darunawir. Każda tabletka zawiera 400 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk, żółcień pomarańczową FCF (E110).

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Jasnopomarańczowe owalne tabletki powlekane z napisem TMC po jednej stronie, 400MG po drugiej stronie. 60 tabletek w plastikowej butelce.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 mg, 150 mg, 600 mg i 800 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane darunawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA zawiera substancję czynną darunawir. PREZISTA to lek przeciwwirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapażenia na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i powyżej, o masie ciała powyżej 15 kg, zakażonych wirusem HIV, które były już leczone innymi lekami przeciwwirusowymi.

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na rytonawir.
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Należy powiedzieć lekarzowi o **wszystkich** przyjmowanych lekach, w tym o lekach przyjmowanych doustnie, wziewnie, we wstrzyknięciach lub stosowanych na skórę.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków, należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>awanafile</i>	leczenie zaburzeń erekcji
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>kolchicina</i> (w zaburzeniach nerek i (lub) wątroby)	leczenie dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej
<i>lurazydon</i> , <i>pimozyd</i> , <i>kwetiapina</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
alkaloidy sporyszu takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergometryna</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migrenowych bólów głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>dronedaron</i> , <i>iwabradyna</i> , <i>chinidyna</i> , <i>ranolazyna</i>	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>Lowastatyna</i> , <i>symwastatyna</i> i <i>lomitapid</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir</i> / <i>rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>elbaswir</i> / <i>grazoprewir</i>	leczenie zakażenia WZW C
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym
<i>tikagrelor</i>	zapobieganie agregacji płytek krwi u pacjentów po wcześniejszym zawale serca
<i>naloksegol</i>	leczenie zaparć spowodowanych stosowaniem opioidów
<i>dapoksetyna</i>	leczenie przedwczesnego wytrysku
<i>domperidon</i>	leczenie nudności i wymiotów

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U osób przyjmujących lek PREZISTA może wystąpić wysypka skórna. Niezbyt często wysypka może mieć ciężką postać lub zagrażać życiu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpi wysypka.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących (w leczeniu zakażenia HIV) lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np. powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie, objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia, związane z przebytymi zakażeniami, mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używane w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Dzieci

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek PREZISTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „**Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami**”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV, należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)].

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru ze wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leki przeciwdrgawkowe);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenzu* (zakażenia HIV-1);
- *ryfapentyny, ryfabutyiny* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV-1).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków i lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *amlodypiny, diltiazemu, dyzopiramidu, karwedilolu, felodypiny, flekainidu, lidokainy, metoprololu, meksyletyny, nifedypiny, nikardypiny, propafenonu, tymololu, werapamilu* (leki naskórowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradiolu z drospirenem*. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko podwyższonego stężenia potasu związanego z drospirenem;
- *atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny* (leki zmniejszające stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka uszkodzenia mięśni - lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyki);
- *cyklosporyny, ewerolimus, takrolimus, syrolimus* (leki osłabiające działanie układu odpornościowego), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *kortykosteroidów, w tym betametazonu, budezonidu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcynolonu*. Te leki stosuje się w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni i innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, wziewnie, wstrzykiwane lub podawane na skórę. Jeśli nie można stosować zamiennych leków, stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po ocenie lekarza i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów przez lekarza prowadzącego;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (lek stosowany w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (lek złożony stosowany w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotinibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
- *fentanyl, oksykodon, tramadol* (w leczeniu bólu);
- *fezoferodyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, a dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, warfaryny* (leki zmniejszające krzepliwość krwi);
- *alfentanilu* (do iniekcji, silny i o krótkim działaniu lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leki przeciwgrzybicze). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyliny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leki przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe);
- *marawiroku* (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV);
- *metadonu* (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *karbamazepiny, klonazepamu* (leki zapobiegające drgawkom lub stosowane w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (w leczeniu dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu stosowanego we wstrzyknięciach, zolpidemu* (leki uspokajające i nasenne);
- *perfenazyny, rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne).

Nie jest to pełna lista leków. Należy powiadomić lekarza o **wszystkich** lekach, które pacjent przyjmuje.

Stosowanie leku PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z rytonawirem bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z kobicystatem.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku PREZISTA.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Tabletki PREZISTA zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

Lek PREZISTA zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, więc uważa się, że jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku PREZISTA wraz z rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku PREZISTA, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 600 mg leku. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg leku PREZISTA jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.
- LUB
- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg lub 1 tabletkę zawierającą 800 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę. W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek PREZISTA o mocy 400 mg i 800 mg.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować jedną tabletkę po 600 mg rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować jedną tabletkę po 600 mg wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek PREZISTA 75 mg i 150 mg, tabletki, oraz zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze, jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku podawanej raz na dobę, na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej). Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 800 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku PREZISTA, tabletki, oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru^a to:
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów	100 miligramów
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów	100 miligramów
powyżej 40 kilogramów	800 miligramów	100 miligramów

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała dziecka (patrz tabela poniżej). Lekarz oceni, czy dawkowanie raz na dobę czy dwa razy na dobę będzie odpowiednie dla dziecka. Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 600 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, lub 800 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru raz na dobę. Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku PREZISTA oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

W sprzedaży dostępne są tabletki o niższej mocy, dzięki czemu możliwe jest odpowiednie zaprojektowanie dawkowania. Dostępny jest także lek PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej. Lekarz prowadzący oceni, która postać leku PREZISTA - tabletki czy zawiesina doustna, jest odpowiednia dla dziecka.

Dawkowanie dwa razy na dobę

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
od 15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku PREZISTA + 50 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
od 30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku PREZISTA + 60 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
powyżej 40 kilogramów*	600 miligramów leku PREZISTA + 100 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę

* Dla młodzieży w wieku 12 lat i więcej, ważącej co najmniej 40 kg, lekarz prowadzący ustali czy można zastosować lek PREZISTA 800 mg raz na dobę. Tej dawki nie można podać za pomocą tabletek zawierających 600 mg. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie raz na dobę

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru^a to:
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów	100 miligramów
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów	100 miligramów
powyżej 40 kilogramów	800 miligramów	100 miligramów

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Wskazówki dotyczące stosowania leku PREZISTA u dzieci:

- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek PREZISTA nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku PREZISTA i rytonawiru dwa razy na dobę lub raz na dobę. Jeśli zalecono przyjmowanie leku PREZISTA dwa razy na dobę, dziecko musi przyjmować jedną dawkę rano, a drugą wieczorem. Lekarz określi właściwy schemat dawkowania dla dziecka.
- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA w trakcie posiłku. Lek PREZISTA nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.
- Lek PREZISTA, tabletki, w dawkach 75 mg i 150 mg oraz zawiesina doustna 100 mg/ml, jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ważących poniżej 40 kg, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę, obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wymiotów po przyjęciu leku PREZISTA i rytonawiru

W przypadku wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku PREZISTA oraz rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po więcej niż 4 godzinach** od przyjęcia leku, nie należy przyjmować kolejnej dawki leku PREZISTA i rytonawiru do następnego regularnie zaplanowanego terminu.

W przypadku braku pewności co do sposobu postępowania w razie pominięcia dawki lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku PREZISTA. Jeśli pacjent ma przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, lekarz powinien częściej zlecać badania krwi, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powikłań wątrobowych. Należy porozmawiać z lekarzem o objawach zaburzeń czynności wątroby. Mogą one obejmować: zażółcenie skóry lub oczu, ciemny mocz (barwy herbaty), odbarwione stolce (kał), nudności, wymioty, utratę apetytu lub ból i dyskomfort poniżej żeber po prawej stronie.

Wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegraviru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy porozmawiać z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: cukrzyca (często) i zapalenie trzustki (niezbyt często).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybki rytm serca;
- zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła;
- stan zapalny żołądka lub jamy ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość jamy ustnej, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach;
- bóle mięśni, skurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, niepokój, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1000)

- zespół DRESS [ciężka wysypka, której mogą towarzyszyć: gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększona liczba eozynofili (rodzaj białych krwinek), objawy wątrobowe, nerkowe lub płucne];
- atak serca, wolny rytm serca, palpacje;
- zaburzenia widzenia;
- dreszcze, złe samopoczucie;
- uczucie zagubienia lub dezorientacji, zmiany nastroju, niepokój ruchowy;
- omdlenia, napady padaczki, zmiany lub utrata smaku;
- ból w jamie ustnej, krwawe wymioty, stan zapalny warg, suchość warg, język obłożony;
- katar;
- chorobowe zmiany skórne, sucha skóra;
- sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;

- kryształowy darunawir w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV, należących do tej samej rodziny co PREZISTA, obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletką zawiera 600 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk, żółcień pomarańczową FCF (E110).

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Pomarańczowe, owalne tabletki powlekane z napisem TMC po jednej stronie, 600MG po drugiej stronie. 60 tabletek w plastikowej butelce.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 mg, 150 mg, 400 mg i 800 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 800 mg tabletki powlekane darunawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA zawiera substancję czynną darunawir. PREZISTA to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA w postaci tabletek 800 miligramów stosowany jest w leczeniu osób dorosłych oraz młodzieży i dzieci (w wieku 3 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 40 kilogramów) zakażonych wirusem HIV oraz

- które wcześniej nie były leczone żadnymi innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- u niektórych pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz to ustali).

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką kobicystatu lub rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na kobicystat lub rytonawir.
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Należy powiedzieć lekarzowi o **wszystkich** przyjmowanych lekach, w tym o lekach przyjmowanych doustnie, wziewnie, we wstrzyknięciach lub stosowanych na skórę.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków, należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>awanafil</i>	leczenie zaburzeń erekcji
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>kolchicyna</i> (w zaburzeniach nerek i (lub) wątroby)	leczenie dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej
<i>lurazydon</i> , <i>pimozyd</i> , <i>kwetiapina</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
<i>alkaloidy sporyszu</i> takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergometryna</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migrenowych bólów głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>dronedaron</i> , <i>iwabradyna</i> , <i>chinidyna</i> , <i>ranolazyna</i>	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>owastatyna</i> , <i>symwastatyna</i> i <i>lomitapid</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir/rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>elbaswir/grazoprewir</i>	leczenie zakażenia WZW C
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym
<i>tikagrelor</i>	zapobieganie agregacji płytek krwi u pacjentów po wcześniejszym zawale serca
<i>naloksegol</i>	leczenie zaparć spowodowanych stosowaniem opioidów
<i>dapoksetyna</i>	leczenie przedwczesnego wytrysku
<i>domperrydon</i>	leczenie nudności i wymiotów

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U osób przyjmujących lek PREZISTA może wystąpić wysypka skórna. Niezbyt często wysypka może mieć ciężką postać lub zagrażać życiu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpi wysypka.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasiloną) może występować częściej u pacjentów stosujących (w leczeniu zakażenia HIV) lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np. powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie, objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia, związane z przebytymi zakażeniami, mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używane w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Dzieci i młodzież

Lek PREZISTA w postaci tabletek 800 miligramów nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 3 lat i masie ciała poniżej 40 kilogramów.

Lek PREZISTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Niektórych leków **nie wolno łączyć** z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „**Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami**”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV, należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)]. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru ze wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zajść konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leki przeciwdrgawkowe);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV-1);
- *ryfapentyny, ryfabutyiny* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV-1).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków i lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *amlodypiny, diltiazemu, dyzopiramidu, karwedilolu, felodypiny, flekainidu, lidokainy, metoprololu, meksyletyny, nifedypiny, nikardypiny, propafenonu, tymololu, werapamilu* (leki naskórowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradiolu z drospirenem*. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko podwyższonego stężenia potasu związanego z drospirenem;
- *atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny* (leki zmniejszające stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka uszkodzenia mięśni - lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *cyklosporyny, ewerolimus, takrolimus, syrolimus* (leki osłabiające działanie układu odpornościowego), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *kortykosteroidów, w tym betametazonu, budezonidu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcynolonu*. Te leki stosuje się w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni i innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, wziewnie, wstrzykiwane lub podawane na skórę. Jeśli nie można stosować zamiennych leków, stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po ocenie lekarza i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów przez lekarza prowadzącego;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (lek stosowany w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (lek złożony stosowany w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotynibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
- *fentanyl, oksykodon, tramadolu* (w leczeniu bólu);

- *fefozferodyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, a dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, warfaryny* (leki zmniejszające krzepliwość krwi);
- *alfentanylu* (do iniekcji, silny i o krótkim działaniu lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leki przeciwgrzybicze). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyryny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leki przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe);
- *marawiroku* (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV);
- *metadonu* (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *karbamazepiny, klonazepamu* (leki zapobiegające drgawkom lub stosowane w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (w leczeniu dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu stosowanego we wstrzyknięciach, zolpidemu* (leki uspokajające i nasenne);
- *perfenazyny, rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne);
- *metforminy* (lek przeciw cukrzycy typu 2).

Nie jest to pełna lista leków. Należy powiadomić lekarza o **wszystkich** lekach, które pacjent przyjmuje.

Stosowanie leku PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z rytonawirem bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku PREZISTA z kobicystatem.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku PREZISTA.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Lek PREZISTA zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, więc uważa się, że jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku PREZISTA wraz z kobicystatem lub rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Tabletki PREZISTA 800 mg są przeznaczone do stosowania tylko raz na dobę.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej nie przyjmowali leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to określi)

Typowa dawka leku PREZISTA wynosi 800 mg (2 tabletki leku PREZISTA zawierające po 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) raz na dobę.

Należy przyjmować lek PREZISTA codziennie i zawsze razem z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg oraz z jedzeniem. Lek PREZISTA nie daje pożądanego efektu terapeutycznego, gdy podawany jest bez kobicystatu lub rytonawiru i bez jedzenia. Należy zjeść posiłek lub przekąsić coś do 30 minut przed przyjęciem leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru. Rodzaj pokarmu nie ma tutaj znaczenia.

Nawet w przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku PREZISTA z kobicystatem lub rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować jedną tabletkę 800 mg o tej samej porze raz na dobę (codziennie).
- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie ze 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmem.
- Tabletkę połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem PREZISTA i kobicystatem lub rytonawirem, zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Lek PREZISTA, zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze, jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej przyjmowali leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie ze 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru raz na dobę.
- LUB
- 600 mg leku PREZISTA jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej z rytonawirem, i w wieku 12 lat i więcej z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

- Typowa dawka leku PREZISTA wynosi 800 mg (2 tabletki zawierające po 400 mg leku PREZISTA lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) razem ze 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu raz na dobę.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej z rytonawirem, i w wieku 12 lat i więcej z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które przyjmowały wcześniej leki

przeciwwirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu raz na dobę.

LUB

- 600 mg leku PREZISTA jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla dzieci w wieku 3 lat i powyżej z rytonawirem, i w wieku 12 lat i więcej z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów

- Przyjmować dawkę 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) o tej samej porze, raz na dobę, codziennie.
- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie ze 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmem.
- Tabletki połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem PREZISTA i rytonawirem lub kobicystatem, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę, obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 12 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć kobicystat lub rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 12 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wymiotów po przyjęciu leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru

W przypadku wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku PREZISTA oraz kobicystatu lub rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po więcej niż 4 godzinach** od przyjęcia leku, nie należy przyjmować kolejnej dawki leku PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru do następnego regularnie zaplanowanego terminu.

W przypadku braku pewności co do sposobu postępowania w razie pominięcia dawki lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku PREZISTA. Jeśli pacjent ma przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, lekarz powinien częściej zlecać badania krwi, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powikłań wątrobowych. Należy porozmawiać z lekarzem o objawach zaburzeń czynności wątroby. Mogą one obejmować: zażółcenie skóry lub oczu, ciemny mocz (barwy herbaty), odbarwione stolce (kał), nudności, wymioty, utratę apetytu lub ból i dyskomfort poniżej żeber po prawej stronie.

Wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świad. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy porozmawiać z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: cukrzyca (często) i zapalenie trzustki (niezbyt często).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybki rytm serca;
- zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła;
- stan zapalny żołądka lub jamy ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość jamy ustnej, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach;
- bóle mięśni, skurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;

- objawy infekcji, opryszczka;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, niepokój, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1000)

- zespół DRESS [ciężka wysypka, której mogą towarzyszyć: gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększona liczba eozynofili (rodzaj białych krwinek), objawy wątrobowe, nerkowe lub płucne];
- atak serca, wolny rytm serca, palpitacje;
- zaburzenia widzenia;
- dreszcze, złe samopoczucie;
- uczucie zagubienia lub dezorientacji, zmiany nastroju, niepokój ruchowy;
- omdlenia, napady padaczki, zmiany lub utrata smaku;
- ból w jamie ustnej, krwawe wymioty, stan zapalny warg, suchość warg, język obłożony;
- katar;
- chorobowe zmiany skórne, sucha skóra;
- sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV, należących do tej samej rodziny co PREZISTA, obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku PREZISTA.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną jest darunawir. Każda tabletką zawiera 800 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna,

krospowidon, magnezu stearynian, hypromeloza. Otoczka tabletki powlekanej zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk, żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Ciennoczerwone owalne tabletki powlekane z napisem T po jednej stronie, 800 po drugiej stronie. 30 tabletek w plastikowej butelce. Tabletki PREZISTA 800 mg są dostępne w opakowaniach zawierających jedną lub trzy butelki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 mg, 150 mg, 400 mg i 600 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.