

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml peroralne suspenzije vsebuje 100 mg darunavirja (v obliki etanolata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: 3,43 mg/ml natrijevega metilparahidroksibenzoata (E219).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

peroralna suspenzija

bela do umazano bela neprozorna suspenzija

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1), starih najmanj 3 leta in s telesno maso najmanj 15 kg (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji s kobicistatom in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) (glejte poglavje 4.2).

Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zdravilom PREZISTA skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebno skrbno upoštevati zgodovino zdravljenja posameznega bolnika in vzorce mutacij, povezanih z različnimi učinkovinami. Izvidi genotipskega in fenotipskega testiranja (če so na voljo) ter zgodovina zdravljenja morajo biti vodilo pri uporabi zdravila PREZISTA.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe s HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez predhodnega posveta z zdravnikom ne smejo spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

Profil medsebojnega delovanja darunavirja je odvisen od tega ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat. Darunavir ima zato lahko različne kontraindikacije in priporočila za sočasno uporabo z drugimi zdravili, odvisno od tega ali je okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5)

#### Odmerjanje

Zdravilo PREZISTA je treba vedno dajati peroralno skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja kot zdravilnima učinkovinama za farmakokinetično okrepitev in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z zdravilom PREZISTA morate zato prebrati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat ali ritonavir. Kobicistat ni indiciran za uporabo dvakrat na dan ali za uporabo pri pediatrični populaciji.

*Odrasli, ki še nimajo izkušenj z ART*

Priporočeno je odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

*Odrasli z izkušnjami z ART*

Priporočeno je odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, s hrano.

Pri bolnikih, ki so se že zdravili z protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* ter imajo v plazmi < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate tudi odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

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

Če HIV-1 genotipskega testiranja ni na voljo, je priporočeno odmerjanje 600 mg zdravila PREZISTA dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, s hrano.

*Pediatrični bolniki, ki nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg)*

Odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici.

Odmerka kobicistata za uporabo z zdravilom PREZISTA pri otrocih, mlajših od 18 let niso določili.

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja<sup>a</sup> pri pediatričnih bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART</b>	
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg do < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir enkrat na dan
$\geq 30$ kg do < 40 kg	675 mg (6,8 ml) <sup>b</sup> PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir enkrat na dan
$\geq 40$ kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir enkrat na dan

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

<sup>b</sup> zaokroženo zaradi lažjega prilagajanja odmerjanja suspenzije

*Pediatrični bolniki (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg), ki že imajo izkušnje z ART*

Običajno priporočeno odmerjanje je zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, skupaj z ritonavirjem, s hrano.

Bolniki, ki so se že zdravili z protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* in imajo < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi ter število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate režim odmerjanja zdravil PREZISTA in ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

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

Odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici. Priporočeni odmerek zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan). Odmerka kobicistata za uporabo z zdravilom PREZISTA pri otrocih, mlajših od 18 let niso določili niso določili.

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja<sup>a</sup> pri pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART</b>		
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>	<b>odmerek (dvakrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg do < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir enkrat na dan	380 mg (3.8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir dvakrat na dan
$\geq 30$ kg do < 40 kg	675 mg (6,8 ml) <sup>b</sup> PREZISTA/100 mg (1,2 ml)	460 mg (4.6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir dvakrat na dan

	ritonavir enkrat na dan	
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir enkrat na dan	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir dvakrat na dan

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

<sup>b</sup> zaokroženo zaradi lažjega prilagajanja odmerjanja suspenzije

Pri pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, se priporoča testiranje genotipa HIV. Kadar testiranje genotipa HIV ni mogoče, se pri pediatričnih bolnikih, ki še niso prejeli zaviralcev proteaze HIV, priporoča odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan in pri bolnikih, ki so že prejeli zaviralce proteaze HIV odmerjanje dvakrat na dan.

Zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija se lahko uporablja pri bolnikih, ki tablet zdravila PREZISTA ne morejo pogoltniti.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki 75 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg in 800 mg filmsko obloženih tablet.

#### *Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

Navodilo temelji na razpolovnem času darunavirja v prisotnosti kobicistata ali ritonavirja in priporočenem režimu odmerjanja na približno 12 ur (odmerjanje dvakrat na dan) ali na približno 24 ur (odmerjanje enkrat na dan).

- Odmerjanje dvakrat na dan: v primeru, da je bil odmerek zdravila PREZISTA in/ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 6 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila PREZISTA in ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 6 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.
- Odmerjanje enkrat na dan: v primeru, da je bil odmerek zdravila PREZISTA in/ali kobicistata ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 12 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila PREZISTA in kobicistata ali ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 12 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Podatki, pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi zdravila PREZISTA v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka, vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA pri teh bolnikih. Ni podatkov o farmakokinetiki zdravila PREZISTA pri bolnikih z okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju zveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se zdravila PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka zdravil darunavir/ritonavir ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, kobicistata niso preučevali, zato priporočil za uporabo zdravil darunavir/kobicistat pri teh bolnikih ni mogoče podati.

Kobicistat zavira tubularno sekrecijo kreatinina in lahko povzroči zmerno zvišanje serumskega kreatinina ter zmerno zmanjšanje očistka kreatinina. Zato je uporaba očistka kreatinina za oceno obsega izločanja preko ledvic lahko zavajajoča. Kobicistata kot farmakokinetičnega ojačevalca darunavirja se ne sme uvesti bolnikom z očistkom kreatinina manj kot 70 ml/min, če je treba za eno ali

več sočasno danih učinkovin odmerki prilagajati na osnovi očistka kreatinina (npr. emtricitabin, lamivudin, dizoproksiltenofovirat fumarat ali adefovirdipivoksilat).

Za podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

#### *Pediatrični bolniki*

Zdravila PREZISTA se ne sme uporabljati pri otrocih, ki

- so mlajši od 3 let, zaradi zadržkov glede varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3) ali
- pri bolnikih s telesno maso manjšo od 15 kg, ker odmerjanja pri tej populaciji ni bilo mogoče določiti pri zadostnem številu bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Jemanje 800 mg zdravila PREZISTA enkrat na dan skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri mladostnikih, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še nimajo izkušenj z zdravljenjem, vodi v izpostavljenost darunavirju v terapevtskem obsegu, kot je ugotovljen pri odraslih pri enakem odmerjanju. Ker je zdravilo PREZISTA enkrat na dan registrirano tudi za uporabo pri odraslih bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , velja ta indikacija tudi za zdravljenje otrok z izkušnjami z zdravljenjem, starih 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg.

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

#### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka darunavir/ritonavir ni potrebno.

Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2).

#### Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo zdravilo PREZISTA skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Zdravilo PREZISTA v suspenziji se jemlje peroralno. Steklenico pred vsakim odmerjanjem močno pretresite. Priložene odmerne kapalke ne smete uporabiti za nobeno drugo zdravilo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Sočasno zdravljenje s katerim koli od naslednjih zdravil je kontraindicirano zaradi pričakovanega znižanja plazemskih koncentracij darunavirja, ritonavirja in kobicistata ter možne izgube terapevtskega učinka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom:

- Kombinacija zdravil lopinavir/ritonavir (glejte poglavje 4.5).
- Močni induktorji CYP3A: rifampicin in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Pri sočasnem dajanju je pričakovati znižanje plazemske koncentracije darunavirja, ritonavirja in kobicistata, kar lahko vodi v izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir okrepljen s kobicistatom (ne velja za darunavir okrepljen z ritonavirjem):

- Darunavir okrepljen s kobicistatom je bolj občutljiv za indukcijo s CYP3A kot darunavir okrepljen z ritonavirjem. Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A je kontraindicirana, ker lahko le ti zmanjšajo izpostavljenost kobicistatu in darunavirju in povzročijo izgubo terapevtskega učinka. Močni induktorji CYP3A vključujejo npr. karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom zavira izločanje zdravih učinkovin, pri katerih je očistek v veliki meri odvisen od CYP3A, kar povzroči zvečano izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom. Zato je sočasna uporaba zdravil, pri katerih so zvišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenje ogrožujočimi dogodki, kontraindicirana (velja za darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom). Med te zdravilne učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1)
- amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, sistemski lidokain (antiaritmiki/antianginiki)
- astemizol, terfenadin (antihistaminiki)
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter (zdravila proti protinu) (glejte poglavje 4.5)
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin)
- cisaprid (učinkovine, ki spodbujajo gastrointestinalno motiliteto)
- pimizid, kvetiapin, sertindol (antipsihotiki/nevroleptiki) (glejte poglavje 4.5)
- triazolam, midazolam s peroralnim odmerjanjem (pomirjevala/uspavala) (za opozorila pri peroralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil (zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5))
- simvastatin in lovastatin (zaviralci reduktaze HMG-CoA) (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor (zaviralec agregacije trombocitov) (glejte poglavje 4.5)

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti na darunavir.

Zdravilo PREZISTA se mora vedno uporabljati peroralno s farmakokinetičnima ojačevalcema, s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.2). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom PREZISTA morate prebrati Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat oziroma ritonavir.

Zvečanje odmerka ritonavirja, nad vrednost priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja. Odmerka kobicistata ali ritonavirja ni priporočljivo spreminjati.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1- kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenje vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1- kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

##### Bolniki z izkušnjami z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) ali imajo v plazmi  $\geq 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja zdravila PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimirano osnovno shemo (OBR) z  $\geq 2$  NRTIji. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

##### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila PREZISTA pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let ali s telesno maso manjšo od 15 kg ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2 in 5.3).

##### *Nosečnost*

Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje.

Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, katera lahko dodatno zmanjšajo izpostavljenost darunavirju, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### Starejši

Ker so podatki o uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih starih 65 let ali več omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja (n=3.063) se je pri 0,4% bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko (< 0,1%). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom PREZISTA takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepah, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki so prejeli režime PREZISTA/ritonavir + raltegravir se je izpuščaj pojavljal pogosteje, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli režim PREZISTA/ritonavir brez raltegravirja ali raltegravir brez zdravila PREZISTA (glejte poglavje 4.8).

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je potrebna previdnost.

#### Hepatotoksičnost

Pri uporabi zdravila PREZISTA se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju zdravil darunavir/ritonavir (n=3.063) se je hepatitis pojavil pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje PREZISTA/ritonavir. Pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C, upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem zvišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, kar še posebej velja v prvih mesecih zdravljenja z zdravilom PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jeter, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

#### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti zdravila PREZISTA, zato je zdravilo PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano. Zaradi zvišanja

plazemske koncentracije nevezanega darunavirja, je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zdravilo PREZISTA uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerjanja kombinacije zdravil darunavir/ritonavir niso potrebna. Ker se darunavir in ritonavir v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo. Zato pri teh bolnikih posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Kobicistata niso preučevali pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato priporočil za uporabo kombinacije darunavir/kobicistat pri teh bolnikih ni mogoče podati (glejte poglavje 4.2).

Kobicistat zavira tubularno sekrecijo kreatinina in s tem zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina. To je treba upoštevati, če se darunavir v kombinaciji s kobicistatom odmerja bolnikom, pri katerih se ocenjeni očistek kreatinina uporablja pri prilagajanju odmerjanja sočasno uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.2 in Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat).

Zaenkrat ni na voljo zadosti podatkov, da bi lahko ugotovili, ali je sočasna uporaba dizoproksiltenofovirat fumarata in kobicistata povezana z večjim tveganjem za ledvične neželene učinke kot režimi, ki vključujejo dizoproksiltenofovirat fumarat brez kobicistata.

#### *Bolniki s hemofilijo*

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

#### *Telesna masa in presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

#### Osteonekroza

Kljub temu, da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, visokim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART - Combination Antiretroviral Therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet, če se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

#### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrite oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih z zdravilom PREZISTA in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster.



Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

##### *Farmakokinetični ojačevalec in sočasna zdravila*

Darunavir ima različen profil medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki je odvisen od tega ali je učinkovina okrepljena z ritonavirjem ali s kobicistatom:

- Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv za indukcijo s CYP3A: sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat in močnih induktorjev CYP3A je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3); sočasna uporaba s šibkimi ali zmernimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir in darunavir/kobicistat z učinkovinami lopinavir/ritonavir, rifampicin in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
- Za razliko od darunavirja kobicistat nima induksijskega učinka na encime ali prenašalce proteinov (glejte poglavje 4.5). Pri zamenjavi farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja s kobicistatom je prva dva tedna zdravljenja s kombinacijo učinkovin darunavir/kobicistat potrebna previdnost, še posebno, če so bili odmerki katerega koli sočasno uporabljenega zdravila med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega ojačevalca titrirani ali prilagojeni. V takšnih primerih bo morda potrebno prilagoditi odmere sočasno uporabljenega zdravila.

Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se  $C_{min}$  darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravili PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. Glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteinom (P-gp; glejte poglavji 4.3 in 4.5) so poročali o življenju ogrožujočih medsebojnih delovanjih zdravil ter smrtnih primerih.

Zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija vsebuje natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), ki lahko povzroči alergijske reakcije (reakcija je lahko zapoznela).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcije darunavirja se razlikujejo in so odvisne od tega ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat, zato so tudi priporočila za sočasno uporabo darunavirja z drugimi zdravili lahko različna, odvisno od tega ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Na začetku zdravljenja je pri zamenjavi farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja s kobicistatom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

##### **Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju (farmakokinetični ojačevalec je ritonavir)**

Darunavir in ritonavir se presnavljata s CYP3A. Zdravila, ki inducirajo delovanje CYP3A pričakovano zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja ter znižajo plazemske koncentracije teh učinkovin in darunavirja, kar vodi v izgubo terapevtskega učinka in razvoja odpornosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kontraindicirani induktorji CYP3A vključujejo npr. rifampicin, šentjanževko in lopinavir.

Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z drugimi zdravili, ki zavirajo CYP3A lahko zmanjša očistek darunavirja in ritonavirja ter povzroči zvišanje njunih plazemskih koncentracij. Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A ni priporočljiva, potrebna je previdnost. Te interakcije so opisane v spodnji preglednici (npr. indinavir in sistemski azoli kot npr. ketokonazol in klotrimazol).

##### **Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju (farmakokinetični ojačevalec je kobicistat)**

Darunavir in kobicistat se presnavljata s CYP3A in sočasna uporaba z induktorji CYP3A lahko povzroči, da je izpostavljenost darunavirju v plazmi nižja od terapevtske. Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv na indukcijo s CYP3A od darunavirja, okrepljenega z ritonavirjem:

sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A (npr. šentjanževka, rifampicin, karbamazipin, fenobarbital in fenitoin), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat s šibkimi do zmernimi induktorji CYP3A (npr. efavirenz, etravirin, nevirapin, boceprevir, telaprevir, flutikazon in bosentan) ni priporočljiva (glejte spodnjo preglednico interakcij).

Za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 veljajo enaka priporočila, ne glede na to ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavje zgoraj).

### **Zdravila na katera lahko vpliva darunavir, okrepljen z ritonavirjem**

Darunavir in ritonavir sta zaviralca CYP3A, CYP2D6 in P-gp. Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A in/ali CYP2D6 ali jih prenaša P-gp, lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost takšnim zdravilom, kar bi lahko zvečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete sočasno uporabljati z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemsko izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (majhna terapevtska širina) (glejte poglavje 4.3).

Celokupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je privedel do približno 14-kratnega zvečanja sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Darunavir smete torej uporabljati samo v kombinaciji s farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavje 5.2).

Klinična študija v kateri so uporabljali mešanico zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6 je v prisotnosti učinkovin darunavir/ritonavir pokazala zvečanje aktivnosti CYP2C9 in CYP2C19 ter zmanjšanje aktivnosti CYP2D6, kar lahko pripišemo prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6 (flekainid, propafenon, metoprolol), lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (varfarin) in CYP2C19 (metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Kljub temu, da so učinke na CYP2C8 preskušali samo *in vitro*, lahko sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Ritonavir zavira prenašalce P-glikoproteina, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba s substrati teh prenašalcev lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh učinkovin (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini in bosentan; glejte spodnjo preglednico interakcij).

### **Učinkovine na katere lahko vpliva darunavir, okrepljenim s kobicistatom**

Za substrate CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, OATP1B1 in OATP1B3 so priporočila enaka, kot za darunavir, okrepljen z ritonavirjem (glejte kontraindikacije in priporočila, navedena v prejšnjih odstavkih). Pri uporabi 150 mg kobicistata z 800 mg darunavirja enkrat na dan je zvečanje farmakokinetičnih parametrov primerljivo z ritonavirjem (glejte poglavje 5.2).

Za razliko od ritonavirja, kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in UGT1A1. Za dodatne podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

### **Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Številne interakcijske študije (označene z # v spodnji preglednici) so bile izvedene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega ali z različnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Odmerjanje). Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje varnosti zdravila.

Interakcije darunavirja se razlikujejo in so odvisne od tega ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat, zato so tudi priporočila za sočasno uporabo darunavirja z drugimi zdravili lahko različna, odvisno od tega ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom. V preglednici ni navedenih interakcijskih študij, opravljenih z darunavirjem okrepljenim s kobicistatom. Če ni navedeno drugače, veljajo enaka priporočila. Za dodatne podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Interakcije med darunavirjem/ritonavirjem in drugimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici (ni podatka je prikazano z "ND"). Smer puščice je za vsak farmakokinetični parameter določena na osnovi 90% intervala zaupanja geometričnega povprečnega razmerja, ki je znotraj ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) ali nad ( $\uparrow$ ) območjem 80-125% spremembe.

Če se priporočila razlikujejo, je v spodnji preglednici naveden farmakokinetični ojačevalec. Če so priporočila za uporabo zdravila PREZISTA ob uporabi majhnega odmerka ritonavirja in kobicistata enaka, uporabljamo izraz "okrepljeno zdravilo PREZISTA".

<b>MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE</b>		
<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)</b>	<b>Priporočila glede sočasne uporabe</b>
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV</b>		
<i>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</i>		
dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 32% dolutegravir $C_{24h}$ 38% dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * *medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Okrepljeno zdravilo PREZISTA in dolutegravir se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
elvitegravir	elvitegravir AUC $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{max}$ $\leftrightarrow$ darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min}$ 17% darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (600/100 mg dvakrat na dan) uporablja v kombinaciji z elvitegravirjem, mora biti odmerek elvitegravirja 150 mg enkrat na dan.  Zdravila PREZISTA skupaj s kobicistatom se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi antiretrovirusnimi zdravili, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev, ker odmerjanja pri tovrstnih kombinacijah niso določili.  Farmakokinetike in priporočil za odmerjanje drugih odmerkov darunavirja ali pri odmerjanju kombinacije elvitegravir/kobicistat niso določili. Zato sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (razen 600/100 mg dvakrat na dan) in eltegravirjem, ni priporočljiva. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in z elvitegravirjem ter s kobicistatom, ni priporočljiva

raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija okrepljenega zdravila PREZISTA in raltegravirja se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b><i>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</i></b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija okrepljenega zdravila PREZISTA in didanozina se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po odmerjanju okrepljenega zdravila PREZISTA in hrane.
dizoproksiltenofovirat fumarat 300 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se okrepljeno zdravilo PREZISTA uporablja v kombinaciji s tenofovirjem, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo, ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.  Zdravilo PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka tenofovirja, glejte poglavje 4.4.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice in abakavirja, ki se ne presnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in okrepljenim zdravilom PREZISTA.	Okrepljeno zdravilo PREZISTA in navedene NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.  Zdravilo PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka emtricitabina ali lamivudina, glejte poglavje 4.4.

<b>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz $C_{min}$ ↑ 17% efavirenz $C_{max}$ ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir $C_{min}$ ↓ 31% # darunavir $C_{max}$ ↓ 15% (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirenu, morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem.  Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se $C_{min}$ darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravilo PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).  Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin $C_{min}$ ↓ 49% etravirin $C_{max}$ ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir $C_{min}$ ↔ darunavir $C_{max}$ ↔	Zdravilo PREZISTA se, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z <b>200 mg</b> etravirina <b>dvakrat na dan</b> lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.  Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin $C_{min}$ ↑ 47% nevirapin $C_{max}$ ↑ 18% # koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov.  Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin $C_{min}$ ↑ 178% rilpivirin $C_{max}$ ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 11% darunavir $C_{max}$ ↔	Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.

<b>Zaviralci proteaze (PI) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>†</sup></b>		
<p>atazanavir 300 mg enkrat na dan</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan. darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.</p>	<p>Kombinacijo atazanavirja in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov.</p> <p>Kombinacija PREZISTA/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).</p>
<p>indinavir 800 mg dvakrat na dan</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C<sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.</p>	<p>Pri uporabi v kombinaciji z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno znižati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.</p> <p>Kombinacija PREZISTA/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).</p>
<p>sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C<sub>min</sub> ↓ 18% sakvinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1.000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p>Kombiniranje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo.</p> <p>Kombinacija PREZISTA/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).</p>

<b>Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>†</sup></b>		
<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan</p> <p>lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrat na dan</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup></p> <p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom</p>	<p>Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40%. Zato je sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in kombinacije zdravil lopinavir/ritonavirj kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<b>ANTAGONISTI CCR5</b>		
<p>maravirok 150 mg dvakrat na dan</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305% maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129% koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.</p>	<p>Pri sočasnem dajanju z okrepljenim zdravilom PREZISTA naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.</p>
<b>ANESTETIKI</b>		
<p>alfentanil</p>	<p>Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira okrepljeno zdravilo PREZISTA.</p>	<p>Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.</p>
<b>ANTIARITMIKI</b>		
<p>dizopiramid flekainid meksiletin propafenon</p> <p>amiodaron bepridil dronedaron lidokain (sistemeski) kinidin ranolazin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo.</p> <p>Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z amiodaronom, bepridilom, dronedaronom, sistemeskim lidokainom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>digoksin enkratni odmerek 0,4 mg</p>	<p>digoksin AUC ↑ 61% digoksin C<sub>min</sub> ND digoksin C<sub>max</sub> ↑ 29% (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi zaviranja P-gp)</p>	<p>Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki sočasno prejemajo okrepljeno zdravilo PREZISTA, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do zelenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.</p>

<b>ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Pri kombiniranju z zdravili PREZISTA/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A4 in verjetno tudi P-gp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z okrepljenim zdravilom Prezista je potrebna previdnost.  Za priporočila za odmerjanje klaritromicina pri bolnikih z okvaro ledvic Povzetek glavnih značilnosti zdravila za klaritromicin.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
apiksaban dabigatraneteksilat rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in navedenih antikoagulantov ni priporočljiva.
varfarin	Niso preučevali. Sočasno dajanje z okrepljenim zdravilom PREZISTA lahko vpliva na koncentracije varfarina.	Ob sočasni uporabi varfarina in okrepljenega zdravila PREZISTA se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja ( <i>International Normalised Ratio</i> , INR).
<b>ANTIEPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja in njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (indukcija CYP450)	Zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.  Uporaba teh učinkovin s kombinacijo PREZISTA/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov zdravila PREZISTA/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba zdravila PREZISTA/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmerek, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25% do 50%.  Uporaba karbamazepina s kombinacijo PREZISTA/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).



<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
paroksetin 20 mg enkrat na dan  sertralin 50 mg enkrat na dan	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C <sub>max</sub> ↔  V nasprotju s podatki za kombinacijo PREZISTA/ritonavir, lahko kombinacija PREZISTA/kobicistat zviša plazemske koncentracije navedenih antidepresivov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi antidepresivov in okrepljenega zdravila PREZISTA se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začenjajo zdravljenje z okrepljenim zdravilom PREZISTA, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.
amitriptilin dezipramin imipramin nortiptilin trazodon	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Če je navedene antidepresive treba uporabljati skupaj z okrepljenim zdravilom PREZISTA je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek antidepresiva.
<b>PERORALNI ANTIDIABETIKI</b>		
metformin	Niso preučevali. Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s kobicistatom pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij metformina. (zaviranje MATE1)	Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA sočasno s kobicistatom, je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika in prilagoditev odmerka metformina.  (ne velja za uporabo zdravila PREZISTA skupaj z ritonavirjem)
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir, lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola. (indukcija encimov CYP450)  Sočasna uporaba zdravila PREZISTA in kobicistata lahko zviša ali zniža koncentracije vorikonazola. (zaviranje CYP450)	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z okrepljenim zdravilom PREZISTA, razen, če ocena razmerja med koristmi in tveganjem in upravičuje uporabo vorikonazola.
ketokonazol 200 mg dvakrat na dan	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C <sub>min</sub> ↑ 868% ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 111% #darunavir AUC ↑ 42% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 73% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 21% (zaviranje CYP3A)	Pri kombiniranju z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg.
flukonazol posakonazol	Niso preučevali. Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije antimikotikov (zaviranje P-gp) in posakonazol ali flukonazol lahko zvišata koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika.

itakonazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba itakonazola in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in itakonazola. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in/ali klotrimazola. ↑ AUC <sub>24h</sub> darunavirja za 33% (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	Kadar je potrebna sočasna uporaba s klotrimazolom, je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in okrepljenega zdravila PREZISTA, se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z okrepljenim zdravilom PREZISTA, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je kombinacija kolhicina in okrepljenega zdravila PREZISTA kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTIMALARIKI</b>		
artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48, in 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihidroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija okrepljenega zdravila PREZISTA in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
<b>UČINKOVINE Z DELOVANJEM PROTI MIKOBakterIJAM</b>		
rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar tega lahko vodi v virološko neuspešnost in razvoj rezistence (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva.  Kombinacija rifampicina in okrepljenega zdravila PREZISTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

<p>rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan</p>	<p>rifabutin AUC<sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovki)</p> <p>Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z zdravili PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetyl rifabutinu je bila zvečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovki) je bila zvečana 1,6-krat, C<sub>max</sub> pa je ostal primerljiv. Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.</p> <p>Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s 100 mg ritonavira in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo kombinacijo zdravila PREZISTA in ritonavirja, je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75% (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in zvečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina.</p> <p>Pri zdravljenju tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV, je treba je upoštevati uradne smernice. Glede na varnostni profil kombinacije zdravil PREZISTA/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka zdravil PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Na osnovi podatkov pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75% zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.</p> <p>Sočasna uporaba zdravila PREZISTA s kobicistatom in rifabutinom ni priporočljiva.</p>
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
<p>dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin</p> <p>everolimus</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z okrepljenim zdravilom PREZISTA zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil.</p> <p>Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost.</p> <p>Sočasna uporaba everolimusa in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		
<p>tikagrelor</p>	<p>Niso preučevali. Sočasna uporaba z okrepljenim zdravilom PREZISTA lahko pomembno zveča izpostavljenost tikagrelorju.</p>	<p>Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in tikagrelorja je kontraindicirana.</p> <p>Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).</p>

<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
kvetiapin	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapihom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo.
perfenazin risperidon tioridazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA bo morda treba zmanjšati odmerke teh zdravil.
pimozid sertindol		Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana.
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Kadar ta zdravila uporabljate skupaj z okrepljenim zdravilom PREZISTA je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
flutikazon budezonid	V kliničnem preskušanju, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazonapomembno zvečale, medtem, ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86% (90% interval zaupanja 82%-89%). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Ti učinki se lahko pojavijo tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo preko P450 3A, npr.: budezonid. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, ki ga predstavljajo sistemski učinki kortikosteroidov. Ob natančnem spremljanju lokalnih in sistemskih učinkov, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ali zamenjavi s kortikosteroidom, ki ni substrat za CYP3A (npr.: beklometazon). V primeru ukinitve glukokortikoidov bo za postopno zmanjševanje odmerka morda potrebno daljše časovno obdobje.
deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemske dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemske danega deksametazona in okrepljenega zdravila PREZISTA je potrebna previdnost.

prednizon	Niso preučevali. Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije prednizona. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in prednizona lahko zveča tveganje za razvoj sistemskih učinkov kortikosteriodov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA s kortikosteroidi je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
bosentan	Niso preučevali. Sočasna uporaba bosentana in okrepljenega darunavirja, lahko zveča plazemske koncentracije bosentana. Bosentan pričakovano zniža plazemske koncentracije darunavirja in/ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP3A)	Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati kako bolnik prenaša bosentan.  Sočasna uporaba zdravila PREZISTA s kobicistatom in bosentanom ni priporočljiva.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
telaprevir 750 mg na 8 ur	telaprevir AUC ↓ 35% telaprevir C <sub>min</sub> ↓ 32% telaprevir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunavir AUC <sub>12</sub> ↓ 40% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 40%	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in telaprevirja ni priporočena.
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in boceprevirja ni priporočljiva.
simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔  Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in simeprevirja ni priporočljiva.

<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP450)	Med jemanjem okrepljenega zdravila PREZISTA se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> )(glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin $C_{min}$ ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin $C_{max}$ ↑ ≈2-krat #darunavir	Če želite uporabljati atorvastatin in okrepljeno zdravilo PREZISTA, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika, lahko odmerek atorvastatina postopoma zvečate.  Za uporabo s kombinacijo PREZISTA/kobicistat glejte SmPC kobicistata.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravastatin $C_{min}$ ND pravastatin $C_{max}$ ↑ 63% <sup>†</sup> Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in okrepljenega zdravila PREZISTA, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatin $C_{max}$ ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> na osnovi objavljenih podatkov	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in okrepljenega zdravila PREZISTA, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↔ #darunavir $C_{max}$ ↔	Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.

<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus takrolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.
everolimus		Sočasna uporaba everolimusa in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon $C_{min}$ ↓ 15% R(-) metadon $C_{max}$ ↓ 24%  Ravno nasprotno je pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA/kobicistat pričakovati zvečanje plazemskih koncentracij metadona (glejte SmPC kobicistata).	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z okrepljenim zdravilom PREZISTA prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Pri dolgotrajnejši sočasni uporabi bo morda potrebno prilagoditi odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin $C_{min}$ ↔ buprenorfin $C_{max}$ ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin $C_{min}$ ↑ 71% norbuprenorfin $C_{max}$ ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson $C_{min}$ ND nalokson $C_{max}$ ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenorfina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.
<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACIPTIVI</b>		
etinilestradiol noretisteron 35 µg/1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44% etinilestradiol $C_{min}$ ↓ 62% etinilestradiol $C_{max}$ ↓ 32% noretindron AUC ↓ 14% noretindron $C_{min}$ ↓ 30% noretindron $C_{max}$ ↔	Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in okrepljenega zdravila PREZISTA je treba uporabljati dodatne kontracepcijske metode ali dodatne zaščitne ukrepe. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.

<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)</b>		
<p>Za zdravljenje motenj erekcije:</p> <p>avanafil sildenafil tadalafil vardenafil</p>	<p>V študiji medsebojnih delovanj<sup>#</sup> je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafilu in enkratnega odmerka 25 mg sildenafilu skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.</p>	<p>Kombinacija avanafila in okrepljenega zdravila PREZISTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.</p>
<p>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</p> <p>sildenafil tadalafil</p>	<p>Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafilu ali tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafilu ali tadalafilu. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), skupaj z okrepljenim zdravilom PREZISTA niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Sočasna uporaba tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z okrepljenim zdravilom PREZISTA ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<p>omeprazol 20 mg enkrat na dan</p>	<p><sup>#</sup>darunavir AUC ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.</p>



<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam midazolam (parenteralna oblika) zoldipem	Niso preučevali. Pomirjevala/uspavala se obsežno presnavljajo s CYP3A. Sočasna uporaba z okrepljenim zdravilom PREZISTA lahko povzroči veliko zvišanje koncentracij teh zdravil.  Sočasna uporaba parenteralnega midazolama in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije tega benzodiazepina. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaz kažejo na možnost 3-4 kratnega zvečanja plazemskih koncentracij midazolam.	Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala.  Če je treba okrepljeno zdravilo PREZISTA uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, kar zagotavlja skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.
midazolam (peroralna oblika) triazolam		Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in triazolama oziroma peroralnega triazolama je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

† Učinkovitost in varnost sočasne uporabe zdravila PREZISTA skupaj s 100 mg ritonavirja in drugimi PI (npr. (fos)amprenavir, nelfinavir in tipranavir) pri bolnikih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaze večinoma ni priporočena.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Kadar se odločamo za uporabo protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa okužbe s HIV na novorojenčka, moramo v splošnem upoštevati podatke iz študij na živalih in klinične izkušnje pri nosečnicah.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo na neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo PREZISTA s cobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja smemo uporabljati med nosečnostjo le, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1.000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke. Zaradi možnosti za prenos okužbe s HIV in možnosti za neželene učinke pri dojenčkih, je treba materam naročiti, naj v nobenem primeru ne dojijo, če jemljejo zdravilo PREZISTA.

##### Plodnost

O učinkih darunavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri dajanju darunavirja podganam ni bilo učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

V kombinaciji s kobicistatom ali z ritonavirjem, zdravilo PREZISTA nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med

zdravljenem s shemami, ki so vključevale zdravilo PREZISTA s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n=2.613 preiskovancev, z izkušnjami s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z zdraviloma PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3% preiskovancev pojavil najmanj en neželen učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost zdravil PREZISTA/rtv 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna, kot varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

V kliničnem preskušanju faze III (GS-US-216-130) s kombinacijo darunavir/kobicistat (N=313 bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili) je imelo 66,5% preiskovancev vsaj en neželen učinek. Povprečno je zdravljenje trajalo 58,4 tedne. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili diareja (28%), navzea (23%) in izpuščaj (16%). Resni neželeni učinki so diabetes melitus, preobčutljivost (na učinkovino), sindrom obnove imunskega odgovora, izpuščaj in bruhanje.

Za podatke o kobicistatu preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

##### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

*Neželeni učinki darunavirja/ritonavirja, opaženi v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
občasni	herpes simplex
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
občasni	trombocitopenija, nevtropenija, anemija,
redki	levkopenija zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora, preobčutljivost (na zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, povišana koncentracija tirotropina v krvi

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
občasni	protin, anoreksija, zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa, hiperglikemija, odpornost na insulin, znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, povišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti
redki	sinkopa, konvulzije, agevizija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtočlavica
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pektoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni onfarkt, sinusna bradikardija, palpitanje
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezija v ustih, stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
redki	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze,

občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamiltransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim, makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem) , pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgiya, bolečine v udih, osteoporoza, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiaz, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšana ledvična očistek kreatinina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

*Neželeni učinki darunavirja/kobicistata pri odraslih bolnikih*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti	preobčutljivost (na zdravilo)
občasni	vnetni sindrom imunske obnove

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	anoreksija, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nenavadne sanje
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	diareja, navzea
pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu, napihnjen trebuh, dispepsija, flatulenca, zvišane koncentracije encimov trebušne slinavke
občasni	akutni pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	zvišane vrednosti jetrnih encimov
občasni	hepatitis*, citolitični hepatitis*
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo pogosti	izpuščaj (vključno z makularnim, makulopapularnim, eritematoznim, pruritičnim, generaliziranim izpuščajem in alergijskim dermatitisom)
pogosti	angioedem, srbenje, urtikarija
redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi*, Stevens-Johnsonov sindrom*
neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza*
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti	mialgija, osteonekroza*
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	ginekomastija*
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	utrujenost
občasni	astenija
<i>Preiskave</i>	
pogosti	zvišana vrednost kreatinina v krvi

\* v kliničnih preskušanih darunavirja/kobicistata o teh neželenih učinkih niso poročali, vendar so jih opazili pri zdravljenju s kombinacijo darunavir/ritonavir in so pričakovani tudi pri uporabi kombinacije darunavir/kobicistat.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanih se je pojavljal blag do zmeren izpuščaj. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4. V študiji z eno samo skupino preiskovancev, v kateri so preskušali 800 mg darunavirja enkrat na dan v kombinaciji s 150 mg kobicistata enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, je 2,2% bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi izpuščaja.

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja zdravila PREZISTA/ritonavir skupaj z raltegravirjem v primerjavi s shemo odmerjanja, ki je vsebovala samo zdravilo PREZISTA/ritonavir ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca povezan

z zdravilom, je bila podobna. Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let (PYR-patient years) oziroma 2,4; 1,1 in 2,3 na 100 bolnikov let pri izpuščaju, povezanem z zdravilom. Izpuščaji, ki so se pojavljali v kliničnih preskušanjih so bili blagi do zmerni in niso vodili v prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

Pri uporabi zaviralcev proteaz, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Krvavitve pri hemofilikih*

Obstajajo poročila o zvečanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na analizi podatkov o varnosti zdravila po 48 tednih iz treh preskušanij faze II. Ocenili so naslednje populacije bolnikov (glejte poglavje 5.1):

- 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli zdravilo PREZISTA filmsko obložene tablete skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Celokupno je bil varnostni profil zdravila pri teh pediatričnih bolnikih podoben kot v odrasli populaciji.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Med 1.968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila PREZISTA skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3.200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1.600 mg darunavirja v tabletah, v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje zdravila PREZISTA ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila PREZISTA sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Če je indicirano, lahko s sprožanjem bruhanja odstranimo neabsorbirano učinkovino iz telesa.

Kot pomoč pri odstranjevanju neabsorbirane učinkovine lahko uporabimo tudi aktivno oglje. Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE10.

##### Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}$  M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

##### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi  $EC_{50}$  v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi  $EC_{50}$  od  $< 0,1$  do 4,3 nM.

Te vrednosti  $EC_{50}$  so precej nižje od 50% razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87  $\mu$ M do  $> 100$   $\mu$ M.

##### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna ( $> 3$  leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virus, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z izkušnjami z ART (preskušanje TITAN in združeni podatki preskušanj POWER 1, 2, 3 in DUET 1 in 2) so pokazali, da je bil virološki odziv na zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja zmanjšan, če je bilo ob začetku zdravljenja prisotnih ali so se med zdravljenjem razvile 3 ali več mutacije, povezane z odpornostjo na darunavir (RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V)

Povečevanje stopnje spremembe (FC – fold change) izhodiščne vrednosti EC<sub>50</sub> je bila povezana z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z izhodiščno vrednostjo FC ≤ 10 so občutljivi, izolati s FC > 10 do 40 so manj občutljivi; izolati s FC > 40 so rezistentni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi in so bili na začetku preskušanj občutljivi za tipranavir so v veliki večini primerov ostali občutljivi za tipranavir tudi po zdravljenju.

Najnižjo stopnjo razvoja odpornih HIV virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Bolniki, pri katerih nikoli ni bilo odziva	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				
primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMi	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopij/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA seznam

Nizko stopnjo razvoja odpornih HIV-1 virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili s kombinacijo darunavir/kobicistat enkrat na dan skupaj z drugimi ART, in pri bolnikih z izkušnjami z ART brez RAM, ki so prejeli kombinacijo darunavir/kobicistat skupaj z drugimi ART. Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in odpornost za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanju GS-US-216-130.



GS-US-216-130 48. teden		
	Brez izkušenj z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan N=295	Z izkušnjami z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan N=18
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja <sup>a</sup> in podatki o genotipu, ki omogoča razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku zdravljenja, n/N		
primarne (poglavitne)	0/8	1/7
PI mutacije		
PI RAMi	2/8	1/7
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja <sup>a</sup> in podatki o fenotipu, ki kažejo odpornost na zaviralce proteaz (PI) ob zaključku zdravljenja <sup>c</sup> , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sakvinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Virološki neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot: brez supresije: zmanjšanje koncentracije HIV-1 RNA za  $< 1 \log_{10}$  od izhodišča in  $\geq 50$  kopij/ml po 8 tednih zdravljenja, potrjeno pri naslednjem obisku; povratni učinek: koncentracija HIV-1 RNA  $< 50$  kopij/ml s kasnejšim potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNA na  $\geq 400$  kopij/ml ali s potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNA za  $> 1 \log_{10}$  od najnižje vrednosti; prekinitve s koncentracijo HIV-1 RNA  $\geq 400$  kopij/ml pri zadnjem

<sup>b</sup> po seznamih IAS-USA (International AIDS Society–USA)

<sup>c</sup> v študiji GS-US-216-130 ni bilo na voljo podatkov o izhodiščnem stanju fenotipa

### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3.309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

Pri rezistencah, ki so se pojavile v preskušanju *ARTEMIS*, niso opazili navzkrižne odpornosti z drugimi ZP. V preskušanju GS-US-216-130 pri primerih virološkega neuspeha zdravljenja, niso opazili nazkrižne odpornosti na druge zaviralce proteaze HIV.

### Klinični izidi

Učinek farmakokinetičnega ojačevalca kobicistata na darunavir so ocenili v študiji faze I pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 800 mg darunavirja skupaj s 150 mg kobicistata ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan. Parametri farmakokinetike darunavirja v stanju dinamičnega ravnovesja, okrepljenega s kobicistatom, so bili primerljivi s parametri, pridobljenimi pri okrepitvi z ritonavirjem. Za podatke o kobicistatu preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

### Odrasli bolniki

#### Učinkovitost darunavirja 800 mg enkrat na dan skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan, pri bolnikih brez izkušenj z ART in pri bolnikih z izkušnjami z ART

GS-US-216-130 je odprto preskušanje faze III z eno samo skupino preiskovancev za oceno farmakokinetike, varnosti, prenosljivosti in učinkovitosti darunavirja skupaj s kobicistatom pri 313 odraslih bolnikih z okužbo z virusom HIV-1 (295 bolnikov brez izkušenj z zdravljenjem in 18 že zdravljenih bolnikov). Ti bolniki so prejeli 800 mg darunavirja enkrat na dan skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan skupaj z optimiziranim osnovnim režimom (OBR - Optimised Background Regimen) zdravljenja z dvema aktivnima NRTI po izboru raziskovalca.

Z virusom HIV-1 okuženi bolniki, ki so bili primerni za to študijo, so imeli v izbirnem (screening) postopku genotip brez mutacij, ki bi bile povezane z odpornostjo na darunavir, in koncentracijo HIV-1

RNA v plazmi  $\geq 1000$  kopij/ml. V spodnji preglednici so prikazani rezultati analize učinkovitosti po 48 tednih zdravljenja v študiji GS-US-216-130:

Izidi po 48. tednih	GS-US-216-130		
	Brez izkušenj z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=295	Z izkušnjami z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=18	Vsi bolniki darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=313
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
povprečna logaritemska sprememba koncentracije HIV-1 RNA od izhodišča (log <sub>10</sub> kopij/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> vrednosti pripisane po principu prenosa zadnje meritve naprej (angl. Last Observation Carried Forward)

Učinkovitost zdravila PREZISTA 800 mg enkrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, pri bolnikih, ki nimajo izkušenj z ART

Dokazi o učinkovitosti zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan temeljijo na analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja v randomiziranem, nadzorovanem, odprtem kliničnem preskušanju faze III (ARTEMIS), pri bolnikih okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, v katerem so primerjali kombinaciji PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan in lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (ki so ga dajali z režimom dvakrat na dan ali enkrat na dan). V obeh krakih preskušanja so uporabljali osnovno shemo zdravljenja, ki je bila sestavljena iz 300 mg tenofoviridizoproksil fumarata enkrat na dan in 200 mg emtricitabina enkrat na dan.

Preglednica prikazuje podatke analize učinkovitosti po 48 in 96 tednih preskušanja ARTEMIS:

izidi	ARTEMIS					
	48. teden <sup>a</sup>			96. teden <sup>b</sup>		
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg/ dan N=346	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg /dan N=346	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>c</sup> vsi bolniki	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
z začetno HIV-RNK < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
z začetno HIV-RNK $\geq 100.000$	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
z začetnim št. CD4+ celic < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
z začetnim št. CD4+ celic $\geq 200$	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
mediana sprememba št. CD4+ celic glede na začetno vrednost ( $\times 10^6/l$ ) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

- <sup>a</sup> podatki na osnovi analiz po 48. tednu
- <sup>b</sup> podatki na osnovi analiz po 96. tednu
- <sup>c</sup> pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR
- <sup>d</sup> na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva
- <sup>e</sup> bolnikom, ki niso dokončali preskušanja, je bila pripisana vrednost 0

Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir so neinferiornost virološkega odziva (določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml, pri v naprej določeni meji 12%), dokazali z analizo po 48. tednih tako za populacijo, ki je bila vključena v preskušanje (ITT - Intent-To-Treat), kot tudi za populacijo, ki je preskušanje zaključila, skladno s protokolom (OP - On Protocol). Analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS je to potrdila. Ti rezultati so se ohranili še tudi po 192 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS.

*Učinkovitost zdravila PREZISTA 600 mg dvakrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART*

Dokazi o učinkovitosti zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), pri bolnikih z izkušnjami z ART, temeljijo na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja v kliničnem preskušanju faze III (preskušanje TITAN) pri bolnikih, bolnikih z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja, na analizi podatkov po 48 tednih preskušanja faze III (ODIN) pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAMov ter na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja iz kliničnih preskušanj faze IIb (preskušanja POWER 1, in 2) pri bolnikih z izkušnjami z ART z visoko stopnjo odpornosti za PI.

**TITAN** je randomizirano, nadzorovano, odprto preskušanje faze III. V njem primerjajo kombinacijo zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) s kombinacijo učinkovin lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrat na dan) pri odraslih bolnikih okuženih s HIV-1 z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja. V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR), ki je vsebovala najmanj 2 protiretrovirusni zdravili (NRTI z ali brez NNRTI).

V preglednici so prikazani podatki analize učinkovitosti po 48 tednih iz preskušanja TITAN.

TITAN			
Izid	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan + OBR N=297	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
mediana sprememba števila CD4+ celic od začetka (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir so primerljivost virološkega odziva, ki je določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 400 kopij/ml in < 50 kopij, dokazali (pri predhodno določeni 12% meji primerljivosti) tako za ITT, kot tudi za OP populacijo bolnikov. Te rezultate je potrdila analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju TITAN. < 50 kopij/ml HIV-1 RNK je imelo 60,4% bolnikov v kraku študije z zdravilom PREZISTA/ritonavir, v primerjavi s 55,2% v kraku študije z zdravilom lopinavir/ritonavir [razlika: 5,2%, 95 IZ (-2,8–13,1)].

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (npr.: V11I, V32I, L33F,

I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1.000 kopij/ml.

Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z  $\geq 2$  NRTIjema.

ODIN			
Izidi	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100.000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z začetnim št. CD4+ celic ( $\times 10^6/l$ )			
$\geq 100$	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)
S pod-tipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
ostali <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek ( $\times 10^6/l$ ) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF in CRF06\_CPX

<sup>d</sup> razlika povprečnih vrednosti

<sup>e</sup> Pripisane zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri v naprej določeni meji primerljivosti 12%) z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri tako ITT, kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK  $\geq 100.000$  kopij/ml ali s številom CD4+ celic < 100 celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

**POWER 1** in **POWER 2** sta randomizirani, nadzorovani preskušanja v katerih so zdravljenje z zdravilom PREZISTA, skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) primerjali s kontrolno skupino, v kateri so bolniki prejeli shemo s PIji po izbiri raziskovalca, pri bolnikih, pri katerih je bil pred tem najmanj 1 režim s PI neuspešen. V obeh preskušanjih so uporabljali shemo OBR, ki je vsebovala najmanj 2 NRTI, z ali brez enfuvirtida (ENF).

Spodnja preglednica kaže podatke analize o učinkovitosti po 48-tednih in 96-tednih iz zbranih izsledkov preskušanj **POWER 1** in **POWER 2**.

Združeni podatki preskušanj POWER 1 in POWER 2						
Izidi	48 tednov			96 tednov		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju
HIV RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Število celic CD4+ - povprečna sprememba glede na začetne vrednosti (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Pripisano: prenos zadnjega opažanja.

<sup>c</sup> 95% intervali zaupanja.

Analize podatkov v 96 tednih zdravljenja preskušanj *POWER* so pokazale na konstantno antiretrovirusno učinkovitost in imunološko korist. Med 59 bolniki, ki so odgovorili s popolno virusno supresijo (< 50 kopij/ml) v 48. tednu, jih je 47 (80% odzivnih v 48. tednu) ostalo odzivnih ob 96. tednu.

#### Začetni genotip ali fenotip in virološki izid

Začetni genotip in FC darunavirja (stopnja spremembe občutljivosti glede na referenco) sta dejavnika, ki nakazujeta virološki izid.

*Delež (%) bolnikov z odzivom (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) na zdravilo PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) glede na genotip ob začetku zdravljenja<sup>a</sup> in FC darunavirja ob začetku zdravljenja ter po uporabi enfuvirtida (ENF): Kot obravnavano v analizi preskušanj POWER in DUET.*

odziv (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) %, n/N	Št. mutacij ob začetku zdravljenja <sup>a</sup>				DRV FC ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>			
	<b>vs razponi</b>	<b>0-2</b>	<b>3</b>	<b>≥ 4</b>	<b>vs razponi</b>	<b>≤ 10</b>	<b>10-40</b>	<b>&gt; 40</b>
vsi bolniki	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
bolniki, ki so prvič jemali ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Število mutacij s seznama mutacij, ki so povezane z zmanjšanim odzivom na zdravilo PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V ali L89V)

<sup>b</sup> m spremembe EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> "bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF" so bolniki, ki še niso jemali ENF ali pa so ga uporabljali, vendar ne prvič

<sup>d</sup> "bolniki, ki so prvič jemali ENF" so bolniki, ki so v preskušanju prvič uporabili ENF

#### Pediatrični bolniki

*Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 6 let do <18 let in s telesno maso najmanj 20 kg DELPHI* je odprto preskušanje faze II, v katerem so ocenjevali farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in telesno maso najmanj 20 kg), ki so že imeli izkušnje z ART. Ti bolniki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (priporočila za odmerjanje glede na telesno maso so navedena v

poglavju 4.2). Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj 1,0 log<sub>10</sub> glede na začetno vrednost.

V študiji so bolniki, pri katerih je obstajalo tveganje, da prekinejo zdravljenje zaradi slabega okusa peroralne raztopine ritonavirja, lahko prešli na jemanje kapsul. Od 44 bolnikov, ki so jemali peroralno raztopino ritonavirja, jih je 27 prešlo na jemanje 100 mg kapsul. Pri čemer so, brez opaženih sprememb v varnosti, presegli na osnovi telesne mase določeni priporočeni odmerki ritonavirja.

DELPHI	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir N=80
koncentracija HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
povprečna vrednost spremembe števila CD4+ celic glede na vrednost ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0.

Glede na vrednosti izračunane s TLOVR algoritmom je bilo zdravljenje pri 24 (30,0%) bolnikih virološko neuspešno. Od teh je pri 17 (21,3%) prišlo do ponovnega poslabšanja, pri 7 (8,8%) pa ni bilo odziva na zdravljenje.

*Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 3 leta do < 6 let*

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravil PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg, so ocenili v odprtem preskušanje faze II, **ARIEL**. Bolniki so prejeli odmerek dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Bolniki s telesno maso 10 kg do < 15 kg so prejeli darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrat na dan, bolniki s telesno maso 15 kg do < 20 kg pa darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrat na dan. Po 48 tednih so potrdili virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s potrjeno plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri 16 pediatričnih bolnikih s telesno maso 15 kg do < 20 kg in pri 5 pediatričnih bolnikih s telesno maso 10 kg do < 15 kg pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir v kombinaciji drugimi protiretrovirusnimi zdravili (za priporočila za odmerjanje glede na telesno maso glejte poglavje 4.2).

ARIEL		
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg n=5	15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	4	4
Št celic CD4+ povprečna sprememba glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Podatki o učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manjšo od 15 kg so omejeni, zato pri njih ne moremo podati priporočil za odmerjanje.

*Pediatrični bolniki, ki nimajo izkušenj z ART, stari 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg*  
**DIONE** je odprto preskušanje faze III, v katerem so ocenili farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, brez izkušenj z ART, starih od 12 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg. Ti bolniki so prejeli zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan v kombinaciji z

drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj  $1,0 \log_{10}$  glede na začetno vrednost.

DIONE	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir n=12
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	14
Število celic CD4+ sprememba glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	221
Zmanjšanje kopij v plazmi za $\geq 1.0 \log_{10}$ glede na začetno vrednost	100%

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0.

### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 34 nosečnicah (17 v vsaki skupini) med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 29 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi s kobicistatom ali z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami alfa-1 kislega glikoproteina (AAG) pri bolnikih okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije.

Darunavir se presnavlja predvsem s CYP3A. Kobicistat in ritonavir zavirata CYP3A in tako močno zvišata plazemske koncentracije darunavirja.

Za podatke o farmakokinetičnih lastnostih kobicistata preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

### Absorpcija

Darunavir se je po peroralni uporabi hitro absorbiral. Darunavir (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) je večinoma dosegel največjo plazemsko koncentracijo v 2,5-4,0 urah.

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37% in se je zvečala na približno 82% v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je bil približno 14-kratno zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju darunavirja (v prisotnosti kobicistata in ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete PREZISTA jemati s kobicistatom ali z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

### Porazdelitev

Darunavir je v približno 95 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski alfa-1 kisli glikoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja  $88,1 \pm 59,0$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD). V prisotnosti 100 mg ritonavirja danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na  $131 \pm 49,9$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD).

### Biotransformacija

*In vitro* eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoenzimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo darunavirja označenega s  $^{14}\text{C}$  pri zdravih prostovoljcih, je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

### Izločanje

Po 400/100 mg odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5% danega odmerka darunavirja- $^{14}\text{C}$ , v blatu pa 13,9%. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2% danega odmerka, v seču pa 7,7%. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Pediatrična populacija*

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila, po zaužitju na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do <18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6$ /l (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih, starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg zdravila PREZISTA/ritonavir enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje



izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje ART in so brez z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

#### *Starejši*

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n=12, starost  $\geq 65$ ) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let omejeni.

#### *Spol*

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8 %) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

#### *Okvara ledvic*

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s  $^{14}C$  označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z ledvično okvaro, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30-60 ml/min, n=20) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n=8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n=8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55 % (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100 % (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA. Učinkov hude jetrne okvare na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

#### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Izpostavljenost celokupnemu darunavirju in ritonavirju po vnosu zdravil darunavir/ritonavir v odmerku 600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila na splošno manjša med nosečnostjo kot po porodu. Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) darunavir so bili manj zmanjšani med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu zaradi zvečanja nevezane frakcije darunavirja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu.

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost $\pm$ SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=11) <sup>a</sup>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=11)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=11)
$C_{max}$ , ng/ml	4.601 $\pm$ 1.125	5.111 $\pm$ 1.517	6.499 $\pm$ 2.411
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	38.950 $\pm$ 10.010	43.700 $\pm$ 16.400	55.300 $\pm$ 27.020
$C_{min}$ , ng/ml <sup>b</sup>	1.980 $\pm$ 839,9	2.498 $\pm$ 1.193	2.711 $\pm$ 2.268

- <sup>a</sup> n=10 za AUC<sub>12h</sub>  
<sup>b</sup> brez vrednosti C<sub>min</sub> pod LLOQ, n=10 za referenco

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti (n=16)</b>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti (n=14)</b>	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=15)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.988 ± 1.551	5.138 ± 1.243	7.445 ± 1.674
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	61.303 ± 16.232	60.439 ± 14.052	94.529 ± 28.572
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1.193 ± 509	1.098 ± 609	1.572 ± 1.108

<sup>a</sup> n=12 za obdobje po porodu, n=15 za drugo trimesečje in n=14 za tretje trimesečje

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> in C<sub>min</sub> za 28%, 24% oziroma 17% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub> in AUC<sub>12h</sub> za 19% oziroma 17% manjše, vrednosti C<sub>min</sub> pa za 2% večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> in C<sub>min</sub> za 34%, 34% oziroma 32% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> in C<sub>min</sub> za 31%, 35% oziroma 50% manjše kot v obdobju po porodu

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni naslednji tarčni organi hematopoetični sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze obočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih teles in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1.000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti (AUC - 0,5-kratnik) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob

15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejemale darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevju življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1.000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 leti.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1.000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4-in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so, pri izpostavljenostih enakih ali nižjih kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroze) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

hidroksipropilceluloza  
mikrokristalna celuloza  
natrijev karmelozat  
citronska kislina monohidrat  
sukraloza  
okus jagodne kreme  
prekrivni okus  
natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Ne izpostavljajte čezmerni toploti.

Shranjujte v originalni ovojnini.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklen večodmerni vsebnik jantarjeve barve z 200 ml suspenzije z zaporko iz polipropilena z LDPE vložkom in s priloženo 6 ml odmerno kapalko (pipeto) z usmeritvenimi oznakami vsakih 0,2 ml. V vratu vsebnika je nameščen vložek iz polietilena nizke gostote (LDPE), v katerega se prilega odmerna kapalka.

Zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija je na voljo v pakiranju z enim vsebnikom.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Vsebnik pred vsakim odmerjanjem močno pretresite. Priložene odmerne kapalke ne smete uporabiti za nobeno drugo zdravilo.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/06/380/006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 12. februar 2007

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 19. september 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

PREZISTA 75 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg darunavirja (v obliki etanolata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela ovalna tableta, dolga 9,2 mm, z vtisnjeno oznako "75" na eni strani in "TMC" na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

PREZISTA 75 mg tablete se lahko uporabljajo za zagotavljanje ustreznega odmerjanja (glejte poglavje 4.2):

- za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri odraslih bolnikih, ki imajo izkušnje s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART - antiretroviral treatment), vključno s tistimi, ki so prejeli že več različnih vrst zdravljenj
- za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri pediatričnih bolnikih, starih najmanj 3 leta in s telesno maso najmanj 15 kg.

Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebno skrbno upoštevati zgodovino zdravljenja posameznega bolnika in vzorce mutacij, povezanih z različnimi učinkovinami. Izvidi genotipskega in fenotipskega testiranja (če so na voljo) ter zgodovina zdravljenja morajo biti vodilo pri uporabi zdravila PREZISTA.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe s HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez predhodnega posveta z zdravnikom, ne smejo spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### Odmerjanje

Zdravilo PREZISTA je treba vedno dajati peroralno skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja kot zdravilno učinkovino za farmakokinetično okrepitev in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z zdravilom PREZISTA morate zato prebrati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije in se uporablja pri bolnikih, ki tablet zdravila PREZISTA ne morejo pogoltniti (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila PREZISTA peroralna suspenzija).

### *Odrasli z izkušnjami z ART*

Priporočeno je odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, shrano. 75 mg tablete zdravila PREZISTA lahko uporabimo za doseganje priporočenega odmerka 600 mg dvakrat na dan.

Uporaba 75 mg tablet za doseganje priporočenega odmerka je primerna kadar obstaja možnost preobčutljivosti na barvila v 300 mg ali 600 mg tabletah ali če jih bolnik ne more pogoltniti.

Pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* ter imajo v plazmi < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate tudi odmerjanje 800 mg darunavirja na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan in hrano (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete).

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

### *Odrasli, ki še nimajo izkušenj z ART*

Priporočila za odmerjanje pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART, so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete.

### *Pediatrični bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg)*

Odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici.

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja<sup>a</sup> pri pediatričnih bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART (starih 3 do 17 let)</b>	
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg do < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan
$\geq 30$ kg do < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan
$\geq 40$ kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

### *Pediatrični bolniki (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg), ki že imajo izkušnje z ART*

Običajno priporočeno odmerjanje je zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, skupaj z ritonavirjem, s hrano.

Bolniki, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* in imajo < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi ter število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate režim odmerjanja zdravil PREZISTA in ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

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

Odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici. Priporočeni odmerek zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan).

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja<sup>a</sup> pri otrocih (3 do 17 let), ki že imajo izkušnje z ART</b>		
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>	<b>odmerek (dvakrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg–< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir <sup>a</sup> dvakrat na dan
$\geq 30$ kg–< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir <sup>a</sup> dvakrat na dan

≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir dvakrat na dan
---------	--	---

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

Uporaba samo 75 mg in 150 mg tablet ali 100 mg/ml peroralne suspenzije za doseganje priporočenega odmerka zdravila PREZISTA je upravičena, kadar obstaja verjetnost za pojav preobčutljivosti za barvilo.

#### *Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

V primeru, da je bil odmerek zdravila PREZISTA in/ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 6 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila PREZISTA in ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 6 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

Navodilo temelji na 15 urnem razpolovnem času darunavirja v prisotnosti ritonavirja in priporočenem režimu odmerjanja na približno 12 ur.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Podatki, pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi zdravila PREZISTA v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka, vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA pri teh bolnikih. Ni podatkov o farmakokinetiki zdravila PREZISTA pri bolnikih z okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju zveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se zdravila PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Pediatrični bolniki*

Zdravila PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih s telesno maso, manjšo od 15 kg, ker odmerjanja pri tej populaciji ni bilo mogoče določiti pri zadostnem številu bolnikov (glejte poglavje 5.1). Zdravil PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let, zaradi zadržkov glede varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Izpostavljenost darunavirju pri mladostnikih, ki še niso bili zdravljeni z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg in so prejeli 800 mg zdravila PREZISTA enkrat na dan, je bila ugotovljena in določena v enakem terapevtskem obsegu kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800 mg zdravila PREZISTA enkrat na dan.

Ker je zdravilo PREZISTA enkrat na dan registrirano tudi za uporabo pri odraslih bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic ≥ 100 celic x 10<sup>6</sup>/l, velja ta indikacija tudi za zdravljenje otrok z izkušnjami z zdravljenjem, starih 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg.

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

##### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka darunavir/ritonavir ni potrebno. Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2).

### Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Kombinacija rifampicina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje s kombinacijo zdravil lopinavir/ritonavir (glejte poglavje 4.5).

Sočasno jemanje z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in učinkovin, pri katerih je očistek v veliki meri odvisen od CYP3A in pri katerih so zvišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožujočimi dogodki. Med te učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1)
- amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, sistemski lidokain (antiaritmiki/antianginiki)
- astemizol, terfenadin (antihistaminiki)
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter (zdravila proti protinu) (glejte poglavje 4.5)
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin)
- cisaprid (učinkovine, ki spodbujajo gastrointestinalno motiliteto)
- pimizid, kvetiapin, sertindol (antipsihotiki/nevroleptiki) (glejte poglavje 4.5)
- triazolam, midazolam s peroralnim odmerjanjem (pomirjevala/uspavala) (za opozorila pri peroralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil (zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5))
- simvastatin in lovastatin (zaviralci reduktaze HMG-CoA) (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor (zaviralec agregacije trombocitov) (glejte poglavje 4.5)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti na darunavir.

Zdravilo PREZISTA se sme uporabljati le v kombinaciji z majhnim odmerkom farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja (glejte poglavje 5.2).

Zvečanje odmerka ritonavirja, nad vrednost priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja in zato ni priporočljivo.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1- kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenost vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1- kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).



### Bolniki z izkušnjami z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) ali imajo v plazmi  $\geq 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja zdravila PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimirano osnovno shemo (OBR) z  $\geq 2$  NRTIji. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila PREZISTA pri pediatričnih bolnikih mlajših od 3 let ali s telesno maso manjšo od 15 kg ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

### *Nosečnost*

Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, katera lahko dodatno zmanjšajo izpostavljenost darunavirju, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### Starejši

Ker so podatki o uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih starih 65 let ali več omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja ( $n=3.063$ ) se je pri 0,4% bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko ( $< 0,1\%$ ). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom PREZISTA takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepah, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem se je izpuščaj pojavljal pogosteje, kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA brez raltegravirja ali raltegravir brez zdravila PREZISTA (glejte poglavje 4.8).

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je potrebna previdnost.

### *Hepatotoksičnost*

Pri uporabi zdravil PREZISTA se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju zdravila ( $n=3.063$ ) se je hepatitis pojavil pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje PREZISTA/ritonavir. Pri bolnikih z boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C, upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdraviloma PREZISTA/ritonavir je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem zvišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, kar še posebej velja v prvih mesecih zdravljenja z zdraviloma PREZISTA/ritonavir.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdraviloma PREZISTA/ritonavir, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti zdravila PREZISTA, zato je zdravilo PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano. Zaradi zvišanja plazemske koncentracije nevezanega darunavirja, je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zdravilo PREZISTA uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna. Ker se darunavir in ritonavir v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo. Zato pri teh bolnikih posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### *Bolniki s hemofilijo*

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

#### *Telesna masa in presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

### Osteonekroza

Kljub temu, da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, visokim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART - Combination Antiretroviral Therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet če, se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrite oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih z zdravilom PREZISTA in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega. Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je zaradi varnosti potrebno spremljanje. Za podrobnejše podatke o medsebojnih delovanjih z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5.

Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se  $C_{min}$  darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravili PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. Glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteinom (P-gp; glejte poglavji 4.3 in 4.5) so poročali o življenjsko ogrožujočih medsebojnih delovanjih zdravil ter smrtnih primerih.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Darunavir in ritonavir sta zaviralca CYP3A, CYP26D in P-gp. Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A in/ali CYP26D ali jih prenaša P-gp, lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost takšnim zdravilom, kar bi lahko zvečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete sočasno uporabljati z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemsko izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (majhna terapevtska širina) (glejte poglavje 4.3).

Celokupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je privedel do približno 14-kratnega zvečanja sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Darunavir smete torej uporabljati samo v kombinaciji s farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavje 5.2).

Klinična študija v kateri so uporabljali mešanico zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6 je v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir pokazala zvečanje aktivnosti CYP2C9 in CYP2C19 ter zmanjšanje aktivnosti CYP2D6, kar lahko pripišemo prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6 (flekainid, propafenon, metoprolol), lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (varfarin) in CYP2C19 (metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Kljub temu, da so učinke na CYP2C8 preskušali samo *in vitro*, lahko sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

#### *Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju/ritonavirju*

Darunavir in ritonavir se presnavljata z encimom CYP3A. Pričakovano je, da zdravila, ki inducirajo aktivnost encima CYP3A, zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja in posledično znižajo plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. rifampicin, šentjanževka, lopinavir). Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki inhibirajo encim CYP3A, lahko zmanjša očistek darunavirja in ritonavirja in posledično zveča plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. indinavir,

sistemske dani azoli, kot sta ketokonazol in klotrimazol). Te interakcije so opisane v spodnji preglednici.

#### Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili

Interakcije med zdraviloma PREZISTA/ritonavirj in drugimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici (ni podatka je prikazano z "ND"). Smer puščice je za vsak farmakokinetični parameter določena na osnovi 90% intervala zaupanja geometričnega povprečnega razmerja, ki je znotraj ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) ali nad ( $\uparrow$ ) območjem 80-125% spremembe.

Številne študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (označene z # v spodnji preglednici) so bile opravljene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega ali z drugačnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje. Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje varnosti zdravila.

<b>MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE</b>		
<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)</b>	<b>Priporočila glede sočasne uporabe</b>
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV</b>		
<b>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</b>		
dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 32% dolutegravir $C_{24h}$ 38% dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * *medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z dolutegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
elvitegravir	elvitegravir AUC $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{max}$ $\leftrightarrow$ darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min}$ 17% darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (600/100 mg dvakrat na dan) uporablja v kombinaciji z elvitegravirjem, mora biti odmerek elvitegravirja 150 mg enkrat na dan.  Farmakokinetike in priporočil za odmerjanje drugih odmerkov darunavirja ali pri odmerjanju kombinacije elvitegravir/kobicistat niso določili. Zato sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (razen 600/100 mg dvakrat na dan) in eltegravirjem, ni priporočljiva. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in z elvitegravirjem ter s kobicistatom, ni priporočljiva
raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in raltegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.

<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in didanozinom se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato, ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po aplikaciji zdravil PREZISTA/ritonavir in hrane.
dizoproksiltenofovirat fumarat 300 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja daje v kombinaciji s tenofovirjem, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo, ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice in abakavirja, ki se nepresnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja.	Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in navedenimi NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirenzemu, morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem.  Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se C <sub>min</sub> darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in zdravilo PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Zdravilo PREZISTA se, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z <b>200 mg</b> etravirina <b>dvakrat na dan</b> lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% #koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov.

rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.
<b>Zaviralci proteaze (PI) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>†</sup></b>		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan. darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.	Kombinacijo atazanavirja in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov.
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.	Pri uporabi v kombinaciji z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno znižati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.
sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 18% sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%  sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1.000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan	Kombiniranje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo.

<b>Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>†</sup></b>		
<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan</p> <p>lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrat na dan</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup></p> <p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom</p>	<p>Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40%. Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in kombinacijo zdravil lopinavir/ritonavirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<b>ANTAGONISTI CCR5</b>		
<p>maravirok 150 mg dvakrat na dan</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305% maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129% koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.</p>	<p>Pri sočasnem dajanju z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.</p>
<b>ANESTETIKI</b>		
<p>alfentanil</p>	<p>Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.</p>	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.</p>
<b>ANTIARITMIKI</b>		
<p>dizopiramid flekainid meksiletin propafenon</p> <p>amiodaron bepridil dronedaron lidokain (sistemski) kinidin ranolazin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo.</p> <p>Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z amiodaronom, bepridilom, dronedaronom, sistemskim lidokainom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>digoksin enkratni odmerek 0,4 mg</p>	<p>digoksin AUC ↑ 61% digoksin C<sub>min</sub> ND digoksin C<sub>max</sub> ↑ 29% (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi izaviranja Pgp)</p>	<p>Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki se že zdravijo z darunavir/ritonavirjem, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.</p>

<b>ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Pri kombiniranju z zdravili PREZISTA/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A4 in verjetno tudi Pgp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z zdravilom Prezista skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebna previdnost.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
apiksaban dabigatraneteksilat rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA in navedenih antikoagulantov ni priporočljiva.
varfarin	Niso preučevali. Koncentracije varfarina so lahko spremenjene ob sočasni uporabi darunavirja z ritonavirjem.	Ob sočasni uporabi varfarina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja ( <i>International Normalised Ratio</i> , INR).
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja.	Zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov zdravila PREZISTA/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba zdravila PREZISTA/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmere, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25% do 50%.



<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
paroksetin 20 mg enkrat na dan  sertralin 50 mg enkrat na dan  amitriptilin dezipramin imipramin nortriptilin trazodon	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% # darunavir C <sub>max</sub> ↔  Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi antidepresivov in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začenjajo zdravljenje z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.  Če je navedene antidepresive treba uporabljati z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek antidepresiva.
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir, lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola (indukcija encimov CYP450).	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja razen, če ocena razmerja med koristmi in tveganjem opravičuje uporabo vorikonazola.
ketokonazol 200 mg dvakrat na dan	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C <sub>min</sub> ↑ 868% ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 111% # darunavir AUC ↑ 42% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 73% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 21% (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg.
posakonazol	Niso preučevali. Zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije antimikotikov (zaviranje P-gp) in posakonazol lahko zviša koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika.
itakonazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba itakonazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja. Ob sočasni uporabi z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko zvečajo tudi plazemske koncentracije itakonazola. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja. ↑ AUC <sub>24h</sub> darunavirja za 33% (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	Kadar je potrebna sočasna uporaba s klotrimazolom, je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika.

<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu.	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z zdravilom PREZISTA, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Bolnikom z ledvično ali jetrno okvaro ne smete predpisati kolhicina v kombinaciji z zdravilom PREZISTA, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja (glejte poglavje 4.4).
<b>ANTIMALARIKI</b>		
artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48, in 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter $C_{min}$ ↔ artemeter $C_{max}$ ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin $C_{min}$ ↔ dihidroartemisinin $C_{max}$ ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin $C_{min}$ ↑ 126% lumefantrin $C_{max}$ ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 13% darunavir $C_{max}$ ↔	Kombinacija zdravil PREZISTA in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
<b>UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBAKTERIJAMI</b>		
rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar tega lahko vodi v virološko neuspešnost in razvoj rezistence (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.  Kombinacija rifampicina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

<p>rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan</p>	<p>rifabutin AUC<sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki)</p> <p>Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z zdravili PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetilirifabutinu je bila povečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki) je bila povečana 1,6-krat, C<sub>max</sub> pa je ostal primerljiv.</p> <p>Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.</p> <p>Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s 100 mg ritonavira in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali povečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo to kombinacijo je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75% (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in povečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina.</p> <p>Treba je upoštevati uradne smernice za zdravljenje tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV.</p> <p>Glede na varnostni profil kombinacije zdravil PREZISTA/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka zdravil PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Na osnovi podatkov pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75% zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.</p>
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
<p>dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin</p> <p>everolimus</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil.</p> <p>Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost.</p> <p>Sočasna uporaba everolimusa in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		
<p>tikagrelor</p>	<p>Niso preučevali. Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pomembno zveča izpostavljenost tikagrelorju.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in tikagrelorjem je kontraindicirana.</p> <p>Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).</p>

<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
kvetiapin	Darunavir zavira CYP3A, zato je pričakovati zvišanje koncentracije antipsihotikov/nevroleptikov.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kvetiapiinom je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapiinom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo.
risperidon tioridazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda treba zmanjšati odmerek teh zdravil.
pimozid sertindol		Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana.
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo zvišanje plazemskih koncentracij zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A)	Kadar ta zdravila dajete skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
flutikazon budezonid	V kliničnem preskušanju, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazonapomembno zvečale, medtem, ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86% (90% interval zaupanja 82%-89%). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Ti učinki se lahko pojavijo tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo preko P450 3A, npr.: budezonid. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, ki ga predstavljajo sistemski učinki kortikosteroidov. Ob natančnem spremljanju lokalnih in sistemskih učinkov, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ali zamenjavi s kortikosteroidom, ki ni substrat za CYP3A (npr.: beklometazon). V primeru ukinitve glukokortikoidov bo za postopno zmanjševanje odmerka morda potrebno daljše časovno obdobje.

deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemsko dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemsko danega deksametazona in zdravila PREZISTA ter ritonavirja v majhnem odmerku je potrebna previdnost.
prednizon	Niso preučevali. Darunavir lahko zviša plazemske koncentracije prednizona. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in prednizonom lahko zveča tveganje za razvoj sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kortikosteroidi je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
bosentan	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi bosentana in darunavirja, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zvišajo plazemske koncentracije bosentana.	Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati kako bolnik prenaša bosentan.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
telaprevir 750 mg na 8 ur	telaprevir AUC ↓ 35% telaprevir C <sub>min</sub> ↓ 32% telaprevir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunavir AUC <sub>12</sub> ↓ 40% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 40%	Sočasno dajanje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in telaprevirja ni priporočljivo.
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Sočasno uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in boceprevirja ni priporočljiva.
simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔  Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s simeprevirjem, ni priporočljiva.

<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja in ritonavirja. (induciranje CYP450)	Med jemanjem zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> )(glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z darunavirjem v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin $C_{min}$ ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin $C_{max}$ ↑ ≈2-krat # darunavir	Če želite uporabljati atorvastatin in zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika, lahko odmerek atorvastatina postopoma zvišate.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravastatin $C_{min}$ ND pravastatin $C_{max}$ ↑ 63% <sup>†</sup> Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatin $C_{max}$ ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> na osnovi objavljenih podatkov	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↔ #darunavir $C_{max}$ ↔	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.

<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus takrolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.
everolimus	(zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba everolimusa in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in zdravila PREZISTA v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Zaradi indukcije metabolizma z ritonavirjem, bo pri dolgotrajnejši sočasni uporabi morda potrebno zvečati odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg-16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenorfina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA/ritonavir verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.
<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACIPTIVI</b>		
etinilestradiol noretisteron 35 µg/1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44% etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% noretindron AUC ↓ 14% noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% noretindron C <sub>max</sub> ↔	Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja je treba uporabljati dodatne kontracepcijske metode ali dodatne zaščitne ukrepe. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.

<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)</b>		
<p>Za zdravljenje motenj erekcije:</p> <p>avanafil sildenafil tadalafil vardenafil</p>	<p>V študiji medsebojnih delovanj<sup>#</sup> je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafilu in enkratnega odmerka 25 mg sildenafilu skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.</p>	<p>Kombinacija avanafila in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.</p>
<p>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</p> <p>sildenafil tadalafil</p>	<p>Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafilu ali tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafilu ali tadalafilu.</p>	<p>Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), skupaj z zdravilom PREZISTA v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in sildenafilom za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Sočasna uporaba tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<p>omeprazol 20 mg enkrat na dan</p>	<p><sup>#</sup>darunavir AUC ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.</p>



<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam triazolam zoldipem	Niso preučevali. Pomirjevala/uspavala se obsežno presnavljajo s CYP3A. Sočasna uporaba s kombinacijo PREZISTA/ritonavir lahko povzroči veliko zvišanje koncentracij teh zdravil.	Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in triazolama je kontraindicirana
midazolam	Na osnovi podatkov drugih zaviralcev CYP3A se pričakuje pomembno zvišanje plazemskih koncentracij peroralnega midazolama, kadar se uporablja v kombinaciji z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in peroralnega midazolama (glejte poglavje 4.3) je kontraindicirana. Pri uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in parenteralnega midazolama pa je priporočljiva previdnost.
	Sočasna uporaba parenteralnega midazolama in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije tega benzodiazepina. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaz kažejo na možnost 3-4 kratnega zvečanja plazemskih koncentracij midazolama.	Če je treba zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, kar zagotavlja skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.

† Učinkovitost in varnost sočasne uporabe zdravila PREZISTA skupaj s 100 mg ritonavirja in drugimi PI (npr. (fos)amprenavir, nelfinavir in tipranavir) pri bolnikih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaze večinoma ni priporočena.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Kadar se odločamo za uporabo protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa okužbe s HIV na novorojenčka, moramo v splošnem upoštevati podatke iz študij na živalih in klinične izkušnje pri nosečnicah.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo na neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo PREZISTA s cobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja smemo uporabljati med nosečnostjo le, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1.000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke. Zaradi možnosti za prenos okužbe s HIV in možnosti za neželene učinke pri dojenčkih, je treba materam naročiti, naj v nobenem primeru ne dojijo, če jemljejo zdravilo PREZISTA.

### Plodnost

O učinkih darunavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri dajanju darunavirja podganam ni bilo učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

V kombinaciji z ritonavirjem, zdravilo PREZISTA nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med zdravljenjem s shemami, ki so vključevale zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n=2.613 preiskovancev, z izkušnjami s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z zdraviloma PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3% preiskovancev pojavil najmanj en neželeni učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna, kot varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### *Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
občasni	herpes simplex
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
občasni	trombocitopenija, nevtropenija, anemija, levkopenija
redki	zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora, preobčutljivost (na zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, povišana koncentracija tirotopina v krvi

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
občasni	protin, anoreksija, zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa, hiperglikemija, odpornost na insulin, znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, povišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti
redki	sinkopa, konvulzije, agevizija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtočlavica
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pektoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni onfarkt, sinusna bradikardija, palpitanje
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezija v ustih, stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
redki	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze,

občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamyltransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim, makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem), pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgijska bolečina v udih, osteoporoza, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiazna, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšana ledvična očistek kreatinina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanjih se je pojavljal izpuščaj, ki je bil blage do zmerne jakosti. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4.

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja zdravila PREZISTA skupaj z raltegravirjem v primerjavi s shemo odmerjanja, ki je vsebovala samo zdravilo PREZISTA ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalce povezan z zdravilom, je bila podobna.

Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let (PYR-patient years) oziroma 2,4; 1,1 in 2,3 na 100 bolnikov let pri izpuščaju, povezanem z zdravilom. Izpuščaji, ki so se pojavljali v kliničnih preskušanjih so bili blagi do zmerni in niso vodili v prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

Pri uporabi zaviralcev proteaz, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Krvavitve pri hemofilikih*

Obstajajo poročila o zvečanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na analizi podatkov o varnosti zdravila po 48 tednih iz treh preskušanj faze II. Ocenili so naslednje populacije bolnikov (glejte poglavje 5.1):

- 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli zdravilo PREZISTA filmsko obložene tablete skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Celokupno je bil varnostni profil zdravila pri teh pediatričnih bolnikih podoben kot v odrasli populaciji.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Med 1.968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3.200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1.600 mg darunavirja v tabletah, v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje zdravila PREZISTA ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila PREZISTA sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Če je indicirano, lahko s sprožanjem bruhanja odstranimo neabsorbirano učinkovino iz telesa.

Kot pomoč pri odstranjevanju neabsorbirane učinkovine lahko uporabimo tudi aktivno oglje. Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE10.

##### Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}$  M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

##### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi  $EC_{50}$  v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi  $EC_{50}$  od  $< 0,1$  do 4,3 nM.

Te vrednosti  $EC_{50}$  so precej nižje od 50% razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87  $\mu$ M do  $> 100$   $\mu$ M.

##### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna ( $> 3$  leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virus, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z izkušnjami z ART (preskušanje TITAN in združeni podatki preskušanj POWER 1, 2, 3 in DUET 1 in 2) so pokazali, da je bil virološki odziv na zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja zmanjšan, če je bilo ob začetku zdravljenja prisotnih ali so se med zdravljenjem razvile 3 ali več mutacije, povezane z odpornostjo na darunavir (RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V)

Povečevanje stopnje spremembe (FC – fold change) izhodiščne vrednosti EC<sub>50</sub> je bila povezana z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z izhodiščno vrednostjo FC ≤ 10 so občutljivi, izolati s FC > 10 do 40 so manj občutljivi; izolati s FC > 40 so rezistentni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi in so bili na začetku preskušanj občutljivi za tipranavir so v veliki večini primerov ostali občutljivi za tipranavir tudi po zdravljenju.

Najnižjo stopnjo razvoja odpornih HIV virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Bolniki, pri katerih nikoli ni bilo odziva	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				
primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMi	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopij/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA sezname

### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3.309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

Pri rezistencah, ki so se pojavile v preskušanju ARTEMIS, niso opazili navzkrižne odpornosti z drugimi ZP.

### Klinični izidi

#### Odrasli bolniki

Rezultati, kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete ali 100 mg/ml peroralna suspenzija.

Učinkovitost zdravila PREZISTA 600 mg dvakrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART

Dokazi o učinkovitosti zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), pri bolnikih z izkušnjami z ART, temeljijo na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja v kliničnem preskušanju faze III (preskušanje TITAN) pri bolnikih, bolnikih z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja, na analizi podatkov po 48 tednih preskušanja faze III (ODIN) pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAMov ter na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja iz kliničnih preskušanj faze IIb (preskušanja POWER 1, in 2) pri bolnikih z izkušnjami z ART z visoko stopnjo odpornosti za PI.

**TITAN** je randomizirano, nadzorovano, odprto preskušanje faze III. V njem primerjajo kombinacijo zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) s kombinacijo učinkovin lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrat na dan) pri odraslih bolnikih okuženih s HIV-1 z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja. V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR), ki je vsebovala najmanj 2 protiretrovirusni zdravili (NRTI z ali brez NNRTI).

V preglednici so prikazani podatki analize učinkovitosti po 48 tednih iz preskušanja TITAN.

TITAN			
Izid	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan + OBR N=297	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
mediana sprememba števila CD4+ celic od začetka (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir so primerljivost virološkega odziva, ki je določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 400 kopij/ml in < 50 kopij, dokazali (pri predhodno določeni 12% meji primerljivosti) tako za ITT, kot tudi za OP populacijo bolnikov. Te rezultate je potrdila analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju TITAN. < 50 kopij/ml HIV-1 RNK je imelo 60,4% bolnikov v kraku študije z zdravilom PREZISTA/ritonavir, v primerjavi s 55,2% v kraku študije z zdravilom lopinavir/ritonavir [razlika: 5,2%, 95 IZ (-2,8–13,1)].

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1.000 kopij/ml.

Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z  $\geq 2$  NRTIjema.



ODIN			
<i>Izidi</i>	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup> Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml) < 100.000	72,1% (212)	70,9% (210)	1.2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
≥ 100.000 Z začetnim št. CD4+ celic (x 10 <sup>6</sup> /l)	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
< 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
S pod-tipom HIV-1	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
ostali <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF in CRF06\_CPX

<sup>d</sup> razlika povprečnih vrednosti

<sup>e</sup> Pripis zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri v naprej določeni meji primerljivosti 12%) z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri tako ITT, kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopij/ml ali s številom CD4+ celic < 100 celic x 10<sup>6</sup>/l (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

**POWER 1** in **POWER 2** sta randomizirani, nadzorovani preskušanja v katerih so zdravljenje z zdravilom PREZISTA, skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) primerjali s kontrolno skupino, v kateri so bolniki prejeli shemo s PIji po izbiri raziskovalca, pri bolnikih, pri katerih je bil pred tem najmanj 1 režim s PI neuspešen. V obeh preskušanjih so uporabljali shemo OBR, ki je vsebovala najmanj 2 NRTI, z ali brez enfuvirtida (ENF).

Spodnja preglednica kaže podatke analize o učinkovitosti po 48-tednih in 96-tednih iz zbranih izsledkov preskušanj POWER 1 in POWER 2.

Združeni podatki preskušanj POWER 1 in POWER 2						
Izidi	48 tednov			96 tednov		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju
HIV RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Število celic CD4+ - povprečna sprememba glede na začetne vrednosti (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Pripisano: prenos zadnjega opažanja.

<sup>c</sup> 95% intervali zaupanja.

Analize podatkov v 96 tednih zdravljenja preskušanj POWER so pokazale na konstantno antiretrovirusno učinkovitost in imunološko korist.

Med 59 bolniki, ki so odgovorili s popolno virusno supresijo (< 50 kopij/ml) v 48. tednu, jih je 47 (80% odzivnih v 48. tednu) ostalo odzivnih ob 96. tednu.

#### Začetni genotip ali fenotip in virološki izid

Začetni genotip in FC darunavirja (stopnja spremembe občutljivosti glede na referenco) sta dejavnika, ki nakazujeta virološki izid.

*Delež (%) bolnikov z odzivom (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) na zdravilo PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) glede na genotip ob začetku zdravljenja<sup>a</sup> in FC darunavirja ob začetku zdravljenja ter po uporabi enfuvirtida (ENF): Kot obravnavano v analizi preskušanj POWER in DUET.*

odziv (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) %, n/N	Št. mutacij ob začetku zdravljenja <sup>a</sup>				DRV FC ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>			
	vsi razponi	0-2	3	≥ 4	vsi razponi	≤ 10	10-40	> 40
vsi bolniki	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
bolniki, ki so prvič jemali ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Število mutacij s seznama mutacij, ki so povezane z zmanjšanim odzivom na zdravilo PREZISTA/ritonavir (V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V ali L89V)

<sup>b</sup> m spremembe EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> "bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF" so bolniki, ki še niso jemali ENF ali pa so ga uporabljali, vendar ne prvič

<sup>d</sup> "bolniki, ki so prvič jemali ENF" so bolniki, ki so v preskušanjih prvič uporabili ENF

#### Pediatrični bolniki

Za rezultate kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let, glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete in PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija.

Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 6 do < 18 let in s telesno maso najmanj 20 kg  
**DELPHI** je odprto preskušanje faze II, v katerem so ocenjevali farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in telesno maso najmanj 20 kg), ki so že imeli izkušnje z ART. Ti bolniki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (priporočila za odmerjanje glede na telesno maso so navedena v poglavju 4.2). Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj 1,0 log<sub>10</sub> glede na začetno vrednost.

V študiji so bolniki, pri katerih je obstajalo tveganje, da prekinejo zdravljenje zaradi slabega okusa peroralne raztopine ritonavirja, lahko prešli na jemanje kapsul. Od 44 bolnikov, ki so jemali peroralno raztopino ritonavirja, jih je 27 prešlo na jemanje 100 mg kapsul. Pri čemer so, brez opaženih sprememb v varnosti, presegli na osnovi telesne mase določeni priporočeni odmerek ritonavirja.

DELPHI	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir N=80
koncentracija HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
povprečna vrednost spremembe števila CD4+ celic glede na vrednost ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0.

Glede na vrednosti izračunane s TLOVR algoritmom je bilo zdravljenje pri 24 (30,0%) bolnikih virološko neuspešno. Od teh je pri 17 (21,3%) prišlo do ponovnega poslabšanja, pri 7 (8,8%) pa ni bilo odziva na zdravljenje.

Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 3 leta do < 6 let

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravil PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg, so ocenili v odprtem preskušanje faze II, **ARIEL**. Bolniki so prejeli odmerek dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Bolniki s telesno maso 10 kg do < 15 kg so prejeli darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrat na dan, bolniki s telesno maso 15 kg do < 20 kg pa darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrat na dan. Po 48 tednih so potrdili virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s potrjeno plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri 16 pediatričnih bolnikih s telesno maso 15 kg do < 20 kg in pri 5 pediatričnih bolnikih s telesno maso 10 kg do < 15 kg pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir v kombinaciji drugimi protiretrovirusnimi zdravili (za priporočila za odmerjanje glede na telesno maso glejte poglavje 4.2).

ARIEL		
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg n=5	15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	4	4
Št celic CD4+ povprečna sprememba glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Podatki o učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manjšo od 15 kg so omejeni, zato pri njih ne moremo podati priporočil za odmerjanje.

### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 34 nosečnicah (17 v vsaki skupini) med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 29 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami  $\alpha_1$ -kislega glikoproteina (AAG) pri bolnikih okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije.

Darunavir se presnavlja predvsem s CYP3A. Ritonavir zavira CYP3A in tako močno zveča plazemske koncentracije darunavirja.

### Absorpcija

Darunavir se je po peroralni uporabi hitro absorbiral. Darunavir (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) je večinoma dosegel največjo plazemsko koncentracijo v 2,5-4,0 urah.

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37% in se je zvečala na približno 82% v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične okrepitev z ritonavirjem je bil približno 14-kratno zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju darunavirja (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost za kar 30% manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete PREZISTA jemati z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

### Porazdelitev

Darunavir je v približno 95 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja  $88,1 \pm 59,0$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD). V prisotnosti 100 mg ritonavirja danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na  $131 \pm 49,9$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD).

### Biotransformacija

*In vitro* eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoenzimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo darunavirja označenega s  $^{14}\text{C}$  pri zdravih prostovoljcih, je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

### Izločanje

Po 400/100 mg odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5% danega odmerka darunavirja- $^{14}\text{C}$ , v blatu pa 13,9%. Nespremenjenega darunavirja v blatu je

bilo približno 41,2% danega odmerka, v seču pa 7,7%. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Pediatrična populacija*

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila, po zaužitju na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do <18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih, starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg zdravila PREZISTA/ritonavir enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje ART in so brez z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

#### *Starejši*

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n=12, starost  $\geq 65$ ) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let omejeni.

#### *Spol*

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8 %) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

### Okvara ledvic

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30-60 ml/min, n=20) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Okvara jeter

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n=8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n=8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55 % (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100 % (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu darunavirju in ritonavirju po vnosu kombinacije zdravil darunavir/ritonavir v odmerku 600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila na splošno manjša med nosečnostjo kot po porodu. Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) darunavir so bili manj zmanjšani med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu zaradi zvečanja nevezane frakcije darunavirja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu.

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost $\pm$ SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=11) <sup>a</sup>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=11)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=11)
$C_{\max}$ , ng/ml	4.601 $\pm$ 1.125	5.111 $\pm$ 1.517	6.499 $\pm$ 2.411
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	38.950 $\pm$ 10.010	43.700 $\pm$ 16.400	55.300 $\pm$ 27.020
$C_{\min}$ , ng/ml <sup>b</sup>	1.980 $\pm$ 839,9	2.498 $\pm$ 1.193	2.711 $\pm$ 2.268

<sup>a</sup> n=10 za  $AUC_{12h}$

<sup>b</sup> brez vrednosti  $C_{\min}$  pod LLOQ, n=10 za referenco

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost $\pm$ SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=16)	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=14)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=15)
$C_{\max}$ , ng/ml	4.988 $\pm$ 1.551	5.138 $\pm$ 1.243	7.445 $\pm$ 1.674
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	61.303 $\pm$ 16.232	60.439 $\pm$ 14.052	94.529 $\pm$ 28.572
$C_{\min}$ , ng/ml <sup>a</sup>	1.193 $\pm$ 509	1.098 $\pm$ 609	1.572 $\pm$ 1.108

<sup>a</sup> n=12 za obdobje po porodu, n=15 za drugo trimesečje in n=14 za tretje trimesečje

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravila darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{\min}$  za 28%, 24% oziroma 17% manjše kot v obdobju po porodu. Med

tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$  in  $AUC_{12h}$  za 19% oziroma 17% manjše, vrednosti  $C_{min}$  pa za 2% večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 34%, 34% oziroma 32% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 31%, 35% oziroma 50% manjše kot v obdobju po porodu.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni naslednji tarčni organi hematopoetični sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega trombotoplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze otočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih teles in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1.000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti ( $AUC$  - 0,5-kratnik) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob 15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejemale darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevu življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1.000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 leti.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1.000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in

500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4-in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so, pri izpostavljenostih enakih ali nižjih kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroze) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
krospovidon  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga tablete

polivinilalkohol (delno hidroliziran)  
makrogol 3350  
titanov dioksid (E171)  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprozoren, bel, 160 ml vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE), ki vsebuje 480 tablet, opremljen z za otroke varno polipropilensko zaporko (PP).  
En plastični vsebnik v pakiranju.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.



**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/06/380/005

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 12. februar 2007  
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 19. september 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

PREZISTA 150 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg darunavirja (v obliki etanolata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela ovalna tableta, dolga 13,7 mm, z vtisnjeno oznako "150" na eni strani in "TMC" na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

PREZISTA 150 mg tablete se lahko uporabljajo za zagotavljanje ustreznega odmerjanja (glejte poglavje 4.2):

- za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri odraslih bolnikih, ki imajo izkušnje s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART - antiretroviral treatment), vključno s tistimi, ki so prejeli že več različnih vrst zdravljenj
- za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri pediatričnih bolnikih, starih najmanj 3 leta in s telesno maso najmanj 15 kg.

Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebno skrbno upoštevati zgodovino zdravljenja posameznega bolnika in vzorce mutacij, povezanih z različnimi učinkovinami. Izvidi genotipskega in fenotipskega testiranja (če so na voljo) ter zgodovina zdravljenja morajo biti vodilo pri uporabi zdravila PREZISTA.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe s HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez zdravnikovega navodila, ne smejo spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### Odmerjanje

Zdravilo PREZISTA je treba vedno dajati peroralno skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja kot zdravilno učinkovino za farmakokinetično okrepitev in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z zdravilom PREZISTA morate zato prebrati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije in se uporablja pri bolnikih, ki tablet zdravila PREZISTA ne morejo pogoltniti (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila PREZISTA peroralna suspenzija).

### Odrasli z izkušnjami z ART

Priporočeno je odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, shrano. 150 mg tablete zdravila PREZISTA lahko uporabimo za doseganje priporočenega odmerka 600 mg dvakrat na dan.

Uporaba 150 mg tablet za doseganje priporočenega odmerka je primerna kadar obstaja možnost preobčutljivosti na barvila v 300 mg ali 600 mg tabletah ali če jih bolnik ne more pogoltniti.

Pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* ter imajo v plazmi < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate tudi odmerjanje 800 mg darunavirja na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan in hrano (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete).

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

### Odrasli, ki še nimajo izkušenj z ART

Priporočila za odmerjanje pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART, so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete.

### Pediatrični bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg)

Odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici.

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja<sup>a</sup> pri pediatričnih bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART (starih 3 do 17 let)</b>	
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg do < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan
$\geq 30$ kg do < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan
$\geq 40$ kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

### Pediatrični bolniki (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg), ki že imajo izkušnje z ART

Običajno priporočeno odmerjanje je zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, skupaj z ritonavirjem, s hrano.

Bolniki, ki so se že zdravili z protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* in imajo < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi ter število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate režim odmerjanja zdravil PREZISTA in ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

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

Odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici. Priporočeni odmerek zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan).

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja<sup>a</sup> pri otrocih (3 do 17 let), ki že imajo izkušnje z ART</b>		
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>	<b>odmerek (dvakrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg–< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir dvakrat na dan
$\geq 30$ kg–< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir dvakrat na dan

≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir dvakrat na dan
---------	--	---

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

Pri pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, se priporoča testiranje genotipa HIV. Kadar testiranje genotipa HIV ni mogoče, se pri pediatričnih bolnikih, ki še niso prejeli zaviralcev proteaze HIV, priporoča odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan in pri bolnikih, ki so že prejeli zaviralce proteaze HIV odmerjanje dvakrat na dan.

Uporaba samo 75 mg in 150 mg tablet ali 100 mg/ml peroralne suspenzije za doseganje priporočenega odmerka zdravila PREZISTA je upravičena, kadar obstaja verjetnost za pojav preobčutljivosti za barvilo.

#### *Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

V primeru, da je bil odmerek zdravila PREZISTA in/ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 6 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila PREZISTA in ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 6 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

Navodilo temelji na 15 urnem razpolovnem času darunavirja v prisotnosti ritonavirja in priporočenem režimu odmerjanja na približno 12 ur.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Podatki, pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi zdravila PREZISTA v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka, vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA pri teh bolnikih. Ni podatkov o farmakokinetiki zdravila PREZISTA pri bolnikih z okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju zveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se zdravila PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Pediatrični bolniki*

Zdravila PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih s telesno maso, manjšo od 15 kg, ker odmerjanja pri tej populaciji ni bilo mogoče določiti pri zadostnem številu bolnikov (glejte poglavje 5.1). Zdravil PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let, zaradi zadržkov glede varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Izpostavljenost darunavirju pri mladostnikih, ki še niso bili zdravljeni z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg in so prejeli 800 mg zdravila PREZISTA enkrat na dan, je bila ugotovljena in določena v enakem terapevtskem obsegu kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800 mg zdravila PREZISTA enkrat na dan.

Ker je zdravilo PREZISTA enkrat na dan registrirano tudi za uporabo pri odraslih bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic ≥ 100 celic x 10<sup>6</sup>/l, velja ta indikacija tudi za zdravljenje otrok z izkušnjami z zdravljenjem, starih 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg.

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

### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka darunavir/ritonavir ni potrebno. Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2).

### Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Kombinacija rifampicina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje s kombinacijo zdravil lopinavir/ritonavir (glejte poglavje 4.5).

Sočasno jemanje z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in učinkovin, pri katerih je očistek v veliki meri odvisen od CYP3A in pri katerih so zvišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenje ogrožujočimi dogodki. Med te učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1)
- amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, sistemski lidokain (antiaritmiki/antianginiki)
- astemizol, terfenadin (antihistaminiki)
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter (zdravila proti protinu) (glejte poglavje 4.5)
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin)
- cisaprid (učinkovine, ki spodbujajo gastrointestinalno motiliteto)
- pimizid, kvetiapin, sertindol (antipsihotiki/nevroleptiki) (glejte poglavje 4.5)
- triazolam, midazolam s peroralnim odmerjanjem (pomirjevala/uspavala) (za opozorila pri peroralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil (zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5))
- simvastatin in lovastatin (zaviralci reduktaze HMG-CoA) (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor (zaviralec agregacije trombocitov) (glejte poglavje 4.5)

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti na darunavir.

Zdravilo PREZISTA se sme uporabljati le v kombinaciji z majhnim odmerkom farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja (glejte poglavje 5.2).

Zvečanje odmerka ritonavirja, nad vrednost priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja in zato ni priporočljivo.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1- kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenost vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1- kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

#### Bolniki z izkušnjami z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) ali imajo v plazmi  $\geq 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja zdravila PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimirano osnovno shemo (OBR) z  $\geq 2$  NRTIji. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila PREZISTA pri pediatričnih bolnikih mlajših od 3 let ali s telesno maso manjšo od 15 kg ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

#### *Nosečnost*

Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, katera lahko dodatno zmanjšajo izpostavljenost darunavirju, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### Starejši

Ker so podatki o uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih starih 65 let ali več omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja ( $n=3.063$ ) se je pri 0,4% bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko ( $< 0,1\%$ ). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom PREZISTA takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepkih, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem se je izpuščaj pojavljal pogosteje, kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA brez raltegravirja ali raltegravir brez zdravila PREZISTA (glejte poglavje 4.8).

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je potrebna previdnost.

#### *Hepatotoksičnost*

Pri uporabi zdravil PREZISTA se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju zdravila ( $n=3.063$ ) se je hepatitis pojavil pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje PREZISTA/ritonavir. Pri bolnikih z boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C, upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdraviloma PREZISTA/ritonavir je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem zvišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, kar še posebej velja v prvih mesecih zdravljenja z zdraviloma PREZISTA/ritonavir.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdraviloma PREZISTA/ritonavir, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti zdravila PREZISTA, zato je zdravilo PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano. Zaradi zvišanja plazemske koncentracije nevezanega darunavirja, je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zdravilo PREZISTA uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna. Ker se darunavir in ritonavir v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo. Zato pri teh bolnikih posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### *Bolniki s hemofilijo*

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

#### *Telesna masa in presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

#### Osteonekroza

Kljub temu, da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, visokim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART - Combination Antiretroviral Therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet če, se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

#### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih

preskušanih z zdravilom PREZISTA in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega. Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je zaradi varnosti potrebno spremljanje. Za podrobnejše podatke o medsebojnih delovanjih z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5.

Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se  $C_{min}$  darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravili PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. Glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 300 mg ali 600 mg tablete (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteinom (P-gp; glejte poglavji 4.3 in 4.5) so poročali o življenju ogrožujočih medsebojnih delovanjih zdravil ter smrtnih primerih.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Darunavir in ritonavir sta zaviralca CYP3A, CYP26D in P-gp. Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A in/ali CYP26D ali jih prenaša P-gp, lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost takšnim zdravilom, kar bi lahko zvečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete sočasno uporabljati z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemsko izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (majhna terapevtska širina) (glejte poglavje 4.3).

Celokupni učinek farmakokinetične okrepitev z ritonavirjem je privedel do približno 14-kratnega zvečanja sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Darunavir smete torej uporabljati samo v kombinaciji s farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavje 5.2).

Klinična študija v kateri so uporabljali mešanico zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6 je v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir pokazala zvečanje aktivnosti CYP2C9 in CYP2C19 ter zmanjšanje aktivnosti CYP2D6, kar lahko pripišemo prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6 (flekainid, propafenon, metoprolol), lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (varfarin) in CYP2C19 (metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Kljub temu, da so učinke na CYP2C8 preskušali samo *in vitro*, lahko sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.



### Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju/ritonavirju

Darunavir in ritonavir se presnavljata z encimom CYP3A. Pričakovano je, da zdravila, ki inducirajo aktivnost encima CYP3A, zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja in posledično znižajo plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. rifampicin, šentjanževka, lopinavir). Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki inhibirajo encim CYP3A, lahko zmanjša očistek darunavirja in ritonavirja in posledično zveča plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. indinavir, sistemsko dani azoli, kot sta ketokonazol in klotrimazol). Te interakcije so opisane v spodnji preglednici.

### Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili

### Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili

Interakcije med zdraviloma PREZISTA/ritonavirj in drugimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici (ni podatka je prikazano z "ND"). Smer puščice je za vsak farmakokinetični parameter določena na osnovi 90% intervala zaupanja geometričnega povprečnega razmerja, ki je znotraj ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) ali nad ( $\uparrow$ ) območjem 80-125% spremembe.

Številne študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (označene z <sup>#</sup> v spodnji preglednici) so bile opravljene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega ali z drugačnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje). Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje varnosti zdravila.

<b>MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE</b>		
<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)</b>	<b>Priporočila glede sočasne uporabe</b>
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV</b>		
<b>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</b>		
dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 32% dolutegravir $C_{24h}$ 38% dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * <small>*medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki</small>	Zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z dolutegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
elvitegravir	elvitegravir AUC $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{max}$ $\leftrightarrow$ darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min}$ 17% darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (600/100 mg dvakrat na dan) uporablja v kombinaciji z elvitegravirjem, mora biti odmerek elvitegravirja 150 mg enkrat na dan.  Farmakokinetike in priporočil za odmerjanje drugih odmerkov darunavirja ali pri odmerjanju kombinacije elvitegravir/kobicistat niso določili. Zato sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (razen 600/100 mg dvakrat na dan) in elvitegravirjem, ni priporočljiva. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in z elvitegravirjem ter s kobicistatom, ni priporočljiva

raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in raltegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin $C_{min}$ ND didanozin $C_{max}$ ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↔ darunavir $C_{max}$ ↔	Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in didanozinom se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato, ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po aplikaciji zdravil PREZISTA/ritonavir in hrane.
dizoproksiltenofovirat fumarat 300 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir $C_{min}$ ↑ 37% tenofovir $C_{max}$ ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir $C_{min}$ ↑ 24% #darunavir $C_{max}$ ↑ 16% (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja daje v kombinaciji s tenofovirjem, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo, ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice in abakavirja, ki se nepresnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja.	Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in navedenimi NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz $C_{min}$ ↑ 17% efavirenz $C_{max}$ ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir $C_{min}$ ↓ 31% #darunavir $C_{max}$ ↓ 15% (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirenzemu, morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem.  Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se $C_{min}$ darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in zdravilo PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin $C_{min}$ ↓ 49% etravirin $C_{max}$ ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir $C_{min}$ ↔ darunavir $C_{max}$ ↔	Zdravilo PREZISTA se, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z <b>200 mg etravirina dvakrat na dan</b> lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.

nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% #koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilaganja odmerkov.
rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilaganja odmerkov.
<b>Zaviralci proteaze (PI) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>†</sup></b>		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan. darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.	Kombinacijo atazanavirja in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljammo brez prilaganja odmerkov.
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.	Pri uporabi v kombinaciji z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno znižati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.

<p>sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p># darunavir AUC ↓ 26% # darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42% # darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C<sub>min</sub> ↓ 18% sakvinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1.000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p>Kombiniranje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo.</p>
<p><b>Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>†</sup></b></p>		
<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan</p> <p>lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrat na dan</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom</p>	<p>Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40%. Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in kombinacijo zdravil lopinavir/ritonavirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p><b>ANTAGONISTI CCR5</b></p>		
<p>maravirok 150 mg dvakrat na dan</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305% maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129% koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.</p>	<p>Pri sočasnem dajanju z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.</p>
<p><b>ANESTETIKI</b></p>		
<p>alfentanil</p>	<p>Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.</p>	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.</p>

<b>ANTIARITMIKI</b>		
dizopiramid flekainid meksiletin propafenon  amiodaron bepridil dronedaron lidokain (sistemski) kinidin ranolazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo.  Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z amiodaronom, bepridilom, dronedaronom, sistemskim lidokainom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
digoksin enkratni odmerek 0,4 mg	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C <sub>min</sub> ND digoksin C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi zaviranja Pgp)	Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki se že zdravijo z darunavir/ritonavirjem, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
<b>ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Pri kombiniranju z zdravili PREZISTA/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A4 in verjetno tudi Pgp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z zdravilom Prezista skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebna previdnost.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
apiksaban dabigatraneteksilat rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA in navedenih antikoagulantov ni priporočljiva.
varfarin	Niso preučevali. Koncentracije varfarina so lahko spremenjene ob sočasni uporabi darunavirja z ritonavirjem.	Ob sočasni uporabi varfarina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja ( <i>International Normalised Ratio</i> , INR).
<b>ANTIEPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja.	Zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.

karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov zdravila PREZISTA/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba zdravila PREZISTA/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmere, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25% do 50%.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
paroksetin 20 mg enkrat na dan	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Pri sočasni uporabi antidepresivov in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začnajo zdravljenje z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.
sertralin 50 mg enkrat na dan	sertralin AUC ↓ 49% sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% # darunavir C <sub>max</sub> ↔	
amitriptilin dezipramin imipramin nortriptilin trazodon	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Če je navedene antidepresive treba uporabljati z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmere antidepresiva.
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir, lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola (indukcija encimov CYP450).	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja razen, če ocena razmerja med koristmi in tveganjem opravičuje uporabo vorikonazola.
ketokonazol 200 mg dvakrat na dan	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C <sub>min</sub> ↑ 868% ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 111% # darunavir AUC ↑ 42% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 73% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 21% (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg.
posakonazol	Niso preučevali. Zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije antimikotikov (zaviranje P-gp) in posakonazol lahko zviša koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika.

itakonazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba itakonazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja. Ob sočasni uporabi z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko zvečajo tudi plazemske koncentracije itakonazola. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja. ↑ AUC <sub>24h</sub> darunavirja za 33% (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	Kadar je potrebna sočasna uporaba s klotrimazolom, je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu.	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z zdravilom PREZISTA, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Bolnikom z ledvično ali jetrno okvaro ne smete predpisati kolhicina v kombinaciji z zdravilom PREZISTA, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja (glejte poglavje 4.4).
<b>ANTIMALARIKI</b>		
artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48, in 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihidroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija zdravil PREZISTA in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
<b>UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBAKTERIJAMI</b>		
rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar tega lahko vodi v virološko neuspešnost in razvoj rezistence (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.  Kombinacija rifampicina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

<p>rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan</p>	<p>rifabutin AUC<sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki)</p> <p>Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z zdravili PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetilirifabutinu je bila zvečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki) je bila zvečana 1,6-krat, C<sub>max</sub> pa je ostal primerljiv. Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.</p> <p>Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s 100 mg ritonavira in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo to kombinacijo je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75% (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in zvečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina.</p> <p>Treba je upoštevati uradne smernice za zdravljenje tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV. Glede na varnostni profil kombinacije zdravil PREZISTA/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka zdravil PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Na osnovi podatkov pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75% zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.</p>
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
<p>dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin</p> <p>everolimus</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil.</p> <p>Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost.</p> <p>Sočasna uporaba everolimusa in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		
<p>tikagrelor</p>	<p>Niso preučevali. Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pomembno zveča izpostavljenost tikagrelorju.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in tikagrelorjem je kontraindicirana.</p> <p>Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).</p>



<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
kvetiapin	Darunavir zavira CYP3A, zato je pričakovati zvišanje koncentracije antipsihotikov/nevroleptikov.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kvetiapiinom je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapiinom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo.
risperidon tioridazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda treba zmanjšati odmerke teh zdravil.
pimozid sertindol		Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana.
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo zvišanje plazemskih koncentracij zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A)	Kadar ta zdravila dajete skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
flutikazon budezonid	V kliničnem preskušanju, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazonapomembno zvečale, medtem, ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86% (90% interval zaupanja 82%-89%). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Ti učinki se lahko pojavijo tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo preko P450 3A, npr.: budezonid. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, ki ga predstavljajo sistemski učinki kortikosteroidov. Ob natančnem spremljanju lokalnih in sistemskih učinkov, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ali zamenjavi s kortikosteroidom, ki ni substrat za CYP3A (npr.: beklometazon). V primeru ukinitve glukokortikoidov bo za postopno zmanjševanje odmerka morda potrebno daljše časovno obdobje.

deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemsko dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemsko danega deksametazona in zdravila PREZISTA ter ritonavirja v majhnem odmerku je potrebna previdnost.
prednizon	Niso preučevali. Darunavir lahko zviša plazemske koncentracije prednizona. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in prednizonom lahko zveča tveganje za razvoj sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kortikosteroidi je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
bosentan	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi bosentana in darunavirja, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zvišajo plazemske koncentracije bosentana.	Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati kako bolnik prenaša bosentan.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
telaprevir 750 mg na 8 ur	telaprevir AUC ↓ 35% telaprevir C <sub>min</sub> ↓ 32% telaprevir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunavir AUC <sub>12</sub> ↓ 40% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 40%	Sočasno dajanje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in telaprevirja ni priporočljivo.
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Sočasno uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in boceprevirja ni priporočljiva.
simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔  Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s simeprevirjem, ni priporočljiva.

<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja in ritonavirja. (induciranje CYP450)	Med jemanjem zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> )(glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z darunavirjem v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin $C_{min}$ ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin $C_{max}$ ↑ ≈2-krat # darunavir	Če želite uporabljati atorvastatin in zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika, lahko odmerek atorvastatina postopoma zvišate.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravastatin $C_{min}$ ND pravastatin $C_{max}$ ↑ 63% <sup>†</sup> Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatin $C_{max}$ ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> na osnovi objavljenih podatkov	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	# darunavir AUC ↔ # darunavir $C_{min}$ ↔ # darunavir $C_{max}$ ↔	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.

<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus takrolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.
everolimus	(zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba everolimusa in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in zdravila PREZISTA v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Zaradi indukcije metabolizma z ritonavirjem, bo pri dolgotrajnejši sočasni uporabi morda potrebno zvečati odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg-16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenorfina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA/ritonavir verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.
<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACIPTIVI</b>		
etinilestradiol noretisteron 35 µg/1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44% etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% noretindron AUC ↓ 14% noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% noretindron C <sub>max</sub> ↔	Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja je treba uporabljati dodatne kontracepcijske metode ali dodatne zaščitne ukrepe. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.

<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)</b>		
<p>Za zdravljenje motenj erekcije:</p> <p>avanafil sildenafil tadalafil vardenafil</p>	<p>V študiji medsebojnih delovanj<sup>#</sup> je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafilu in enkratnega odmerka 25 mg sildenafilu skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.</p>	<p>Kombinacija avanafila in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.</p>
<p>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</p> <p>sildenafil tadalafil</p>	<p>Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafilu ali tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafilu ali tadalafilu.</p>	<p>Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), skupaj z zdravilom PREZISTA v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in sildenafilom za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Sočasna uporaba tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<p>omeprazol 20 mg enkrat na dan</p>	<p><sup>#</sup>darunavir AUC ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.</p>

<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam triazolam zoldipem	Niso preučevali. Pomirjevala/uspavala se obsežno presnavljajo s CYP3A. Sočasna uporaba s kombinacijo PREZISTA/ritonavir lahko povzroči veliko zvišanje koncentracij teh zdravil.	Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in triazolama je kontraindicirana
midazolam	Na osnovi podatkov drugih zaviralcev CYP3A se pričakuje pomembno zvišanje plazemskih koncentracij peroralnega midazolama, kadar se uporablja v kombinaciji z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in peroralnega midazolama (glejte poglavje 4.3) je kontraindicirana. Pri uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in parenteralnega midazolama pa je priporočljiva previdnost.
	Sočasna uporaba parenteralnega midazolama in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije tega benzodiazepina. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaz kažejo na možnost 3-4 kratnega zvečanja plazemskih koncentracij midazolam.	Če je treba zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, kar zagotavlja skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.

† Učinkovitost in varnost sočasne uporabe zdravila PREZISTA skupaj s 100 mg ritonavirja in drugimi PI (npr. (fos)amprenavir, nelfinavir in tipranavir) pri bolnikih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaze večinoma ni priporočena.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Kadar se odločamo za uporabo protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa okužbe s HIV na novorojenčka, moramo v splošnem upoštevati podatke iz študij na živalih in klinične izkušnje pri nosečnicah.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo na neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo PREZISTA s cobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja smemo uporabljati med nosečnostjo le, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1.000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke. Zaradi možnosti za prenos okužbe s HIV in možnosti za neželene učinke pri dojenčkih, je treba materam naročiti, naj v nobenem primeru ne dojijo, če jemljejo zdravilo PREZISTA.

### Plodnost

O učinkih darunavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri dajanju darunavirja podganam ni bilo učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

V kombinaciji z ritonavirjem, zdravilo PREZISTA nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med zdravljenjem s shemami, ki so vključevale zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n=2.613 preiskovancev, z izkušnjami s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z zdraviloma PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3% preiskovancev pojavil najmanj en neželeni učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna, kot varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### *Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
občasni	herpes simplex
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
občasni	trombocitopenija, nevtropenija, anemija, levkopenija
redki	zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora, preobčutljivost (na zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, povišana koncentracija tirotropina v krvi

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
občasni	protin, anoreksija, zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa, hiperglikemija, odpornost na insulin, znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, povišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti
redki	sinkopa, konvulzije, agevizija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtočlavica
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pectoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni onfarkt, sinusna bradikardija, palpitanje
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezija v ustih, stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
redki	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze,



občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamyltransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim, makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem), pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgijska bolečina v udih, osteoporoza, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiaz, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšana ledvična očistka kreatinina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanjih se je pojavljal izpuščaj, ki je bil blage do zmerne jakosti. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4.

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja zdravila PREZISTA skupaj z raltegravirjem v primerjavi s shemo odmerjanja, ki je vsebovala samo zdravilo PREZISTA ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalce povezan z zdravilom, je bila podobna.

Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let (PYR-patient years) oziroma 2,4; 1,1 in 2,3 na 100 bolnikov let pri izpuščaju, povezanem z zdravilom. Izpuščaji, ki so se pojavljali v kliničnih preskušanjih so bili blagi do zmerni in niso vodili v prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

Pri uporabi zaviralcev proteaz, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Krvavitve pri hemofilikih*

Obstajajo poročila o zvečanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na analizi podatkov o varnosti zdravila po 48 tednih iz treh preskušanj faze II. Ocenili so naslednje populacije bolnikov (glejte poglavje 5.1):

- 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli zdravilo PREZISTA filmsko obložene tablete skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Celokupno je bil varnostni profil zdravila pri teh pediatričnih bolnikih podoben kot v odrasli populaciji.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Med 1.968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3.200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1.600 mg darunavirja v tabletah, v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje zdravila PREZISTA ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila PREZISTA sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Če je indicirano, lahko s sprožanjem bruhanja odstranimo neabsorbirano učinkovino iz telesa.

Kot pomoč pri odstranjevanju neabsorbirane učinkovine lahko uporabimo tudi aktivno oglje. Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE10.

##### Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}$  M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

##### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi  $EC_{50}$  v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi  $EC_{50}$  od  $< 0,1$  do 4,3 nM.

Te vrednosti  $EC_{50}$  so precej nižje od 50% razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87  $\mu$ M do  $> 100$   $\mu$ M.

##### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna ( $> 3$  leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virusi, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z izkušnjami z ART (preskušanje TITAN in združeni podatki preskušanj POWER 1, 2, 3 in DUET 1 in 2) so pokazali, da je bil virološki odziv na zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja zmanjšan, če je bilo ob začetku zdravljenja prisotnih ali so se med zdravljenjem razvile 3 ali več mutacije, povezane z odpornostjo na darunavir (RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V)

Povečevanje stopnje spremembe (FC – fold change) izhodiščne vrednosti EC<sub>50</sub> je bila povezana z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z izhodiščno vrednostjo FC ≤ 10 so občutljivi, izolati s FC > 10 do 40 so manj občutljivi; izolati s FC > 40 so rezistentni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi in so bili na začetku preskušanj občutljivi za tipranavir so v veliki večini primerov ostali občutljivi za tipranavir tudi po zdravljenju.

Najnižjo stopnjo razvoja odpornih HIV virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Bolniki, pri katerih nikoli ni bilo odziva	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				
primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMi	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopij/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA seznam

### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3.309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

Pri rezistencah, ki so se pojavile v preskušanju ARTEMIS, niso opazili navzkrižne odpornosti z drugimi ZP.

### Klinični izidi

#### Odrasli bolniki

Rezultati, kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete ali 100 mg/ml peroralna suspenzija.

Učinkovitost zdravila PREZISTA 600 mg dvakrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART

Dokazi o učinkovitosti zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), pri bolnikih z izkušnjami z ART, temeljijo na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja v kliničnem preskušanju faze III (preskušanje TITAN) pri bolnikih, bolnikih z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja, na analizi podatkov po 48 tednih preskušanja faze III (ODIN) pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAMov ter na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja iz kliničnih preskušanj faze IIb (preskušanja POWER 1, in 2) pri bolnikih z izkušnjami z ART z visoko stopnjo odpornosti za PI.

**TITAN** je randomizirano, nadzorovano, odprto preskušanje faze III. V njem primerjajo kombinacijo zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) s kombinacijo učinkovin lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrat na dan) pri odraslih bolnikih okuženih s HIV-1 z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja. V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR), ki je vsebovala najmanj 2 protiretrovirusni zdravili (NRTI z ali brez NNRTI).

V preglednici so prikazani podatki analize učinkovitosti po 48 tednih iz preskušanja TITAN.

TITAN			
Izid	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan + OBR N=297	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
mediana sprememba števila CD4+ celic od začetka (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir so primerljivost virološkega odziva, ki je določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 400 kopij/ml in < 50 kopij, dokazali (pri predhodno določeni 12% meji primerljivosti) tako za ITT, kot tudi za OP populacijo bolnikov. Te rezultate je potrdila analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju TITAN. < 50 kopij/ml HIV-1 RNK je imelo 60,4% bolnikov v kraku študije z zdravilom PREZISTA/ritonavir, v primerjavi s 55,2% v kraku študije z zdravilom lopinavir/ritonavir [razlika: 5,2%, 95 IZ (-2,8–13,1)].

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1.000 kopij/ml.

Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z  $\geq 2$  NRTIjema.

ODIN			
<i>Izidi</i>	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup> Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml) < 100.000	72,1% (212)	70,9% (210)	1.2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
≥ 100.000 Z začetnim št. CD4+ celic (x 10 <sup>6</sup> /l)	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
< 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
S pod-tipom HIV-1	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
ostali <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF in CRF06\_CPX

<sup>d</sup> razlika povprečnih vrednosti

<sup>e</sup> Pripis zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri v naprej določeni meji primerljivosti 12%) z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri tako ITT, kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopij/ml ali s številom CD4+ celic < 100 celic x 10<sup>6</sup>/l (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

**POWER 1** in **POWER 2** sta randomizirani, nadzorovani preskušanja v katerih so zdravljenje z zdravilom PREZISTA, skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) primerjali s kontrolno skupino, v kateri so bolniki prejeli shemo s PIji po izbiri raziskovalca, pri bolnikih, pri katerih je bil pred tem najmanj 1 režim s PI neuspešen. V obeh preskušanjih so uporabljali shemo OBR, ki je vsebovala najmanj 2 NRTI, z ali brez enfuvirtida (ENF).

Spodnja preglednica kaže podatke analize o učinkovitosti po 48-tednih in 96-tednih iz zbranih izsledkov preskušanj POWER 1 in POWER 2.

Združeni podatki preskušanj POWER 1 in POWER 2						
Izidi	48 tednov			96 tednov		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju
HIV RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Število celic CD4+ - povprečna sprememba glede na začetne vrednosti (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Pripisano: prenos zadnjega opažanja.

<sup>c</sup> 95% intervali zaupanja.

Analize podatkov v 96 tednih zdravljenja preskušanj POWER so pokazale na konstantno antiretrovirusno učinkovitost in imunološko korist.

Med 59 bolniki, ki so odgovorili s popolno virusno supresijo (< 50 kopij/ml) v 48. tednu, jih je 47 (80% odzivnih v 48. tednu) ostalo odzivnih ob 96. tednu.

#### Začetni genotip ali fenotip in virološki izid

Začetni genotip in FC darunavirja (stopnja spremembe občutljivosti glede na referenco) sta dejavnika, ki nakazujeta virološki izid.

*Delež (%) bolnikov z odzivom (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) na zdravilo PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) glede na genotip ob začetku zdravljenja<sup>a</sup> in FC darunavirja ob začetku zdravljenja ter po uporabi enfuvirtida (ENF): Kot obravnavano v analizi preskušanj POWER in DUET.*

odziv (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) %, n/N	Št. mutacij ob začetku zdravljenja <sup>a</sup>				DRV FC ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>			
	vsi razponi	0-2	3	≥ 4	vsi razponi	≤ 10	10-40	> 40
vsi bolniki	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
bolniki, ki so prvič jemali ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Število mutacij s seznama mutacij, ki so povezane z zmanjšanim odzivom na zdravilo PREZISTA/ritonavir (V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V ali L89V)

<sup>b</sup> m spremembe EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> "bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF" so bolniki, ki še niso jemali ENF ali pa so ga uporabljali, vendar ne prvič

<sup>d</sup> "bolniki, ki so prvič jemali ENF" so bolniki, ki so v preskušanju prvič uporabili ENF

#### Pediatrični bolniki

Za rezultate kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let, glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete in PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija.

Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 6 do < 18 let in s telesno maso najmanj 20 kg  
**DELPHI** je odprto preskušanje faze II, v katerem so ocenjevali farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in telesno maso najmanj 20 kg), ki so že imeli izkušnje z ART. Ti bolniki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (priporočila za odmerjanje glede na telesno maso so navedena v poglavju 4.2). Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj 1,0 log<sub>10</sub> glede na začetno vrednost.

V študiji so bolniki, pri katerih je obstajalo tveganje, da prekinejo zdravljenje zaradi slabega okusa peroralne raztopine ritonavirja, lahko prešli na jemanje kapsul. Od 44 bolnikov, ki so jemali peroralno raztopino ritonavirja, jih je 27 prešlo na jemanje 100 mg kapsul. Pri čemer so, brez opaženih sprememb v varnosti, presegli na osnovi telesne mase določeni priporočeni odmerek ritonavirja.

DELPHI	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir N=80
koncentracija HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
povprečna vrednost spremembe števila CD4+ celic glede na vrednost ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0.

Glede na vrednosti izračunane s TLOVR algoritmom je bilo zdravljenje pri 24 (30,0%) bolnikih virološko neuspešno. Od teh je pri 17 (21,3%) prišlo do ponovnega poslabšanja, pri 7 (8,8%) pa ni bilo odziva na zdravljenje.

Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 3 leta do < 6 let

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravil PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg, so ocenili v odprtem preskušanje faze II, **ARIEL**. Bolniki so prejeli odmerek dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Bolniki s telesno maso 10 kg do < 15 kg so prejeli darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrat na dan, bolniki s telesno maso 15 kg do < 20 kg pa darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrat na dan. Po 48 tednih so potrdili virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s potrjeno plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri 16 pediatričnih bolnikih s telesno maso 15 kg do < 20 kg in pri 5 pediatričnih bolnikih s telesno maso 10 kg do < 15 kg pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir v kombinaciji drugimi protiretrovirusnimi zdravili (za priporočila za odmerjanje glede na telesno maso glejte poglavje 4.2).

ARIEL		
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg n=5	15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	4	4
Št celic CD4+ povprečna sprememba glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Podatki o učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manjšo od 15 kg so omejeni, zato pri njih ne moremo podati priporočil za odmerjanje.



### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 34 nosečnicah (17 v vsaki skupini) med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 29 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami  $\alpha_1$ -kislega glikoproteina (AAG) pri bolnikih okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije. Darunavir se presnavlja predvsem s CYP3A. Ritonavir zavira CYP3A in tako močno zveča plazemske koncentracije darunavirja.

### Absorpcija

Darunavir se je po peroralni uporabi hitro absorbiral. Darunavir (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) je večinoma dosegel največjo plazemsko koncentracijo v 2,5-4,0 urah.

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37% in se je zvečala na približno 82% v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične okrepitev z ritonavirjem je bil približno 14-kratno zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju darunavirja (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost za kar 30% manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete PREZISTA jemati z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

### Porazdelitev

Darunavir je v približno 95 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja  $88,1 \pm 59,0$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD). V prisotnosti 100 mg ritonavirja danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na  $131 \pm 49,9$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD).

### Biotransformacija

*In vitro* eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoencimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo darunavirja označenega s  $^{14}\text{C}$  pri zdravih prostovoljcih, je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

### Izločanje

Po 400/100 mg odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5% danega odmerka darunavirja- $^{14}\text{C}$ , v blatu pa 13,9%. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2% danega odmerka, v seču pa 7,7%. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Pediatrična populacija*

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila, po zaužitju na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do <18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih, starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg zdravila PREZISTA/ritonavir enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje ART in so brez z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

#### *Starejši*

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n=12, starost  $\geq 65$ ) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let omejeni.

#### *Spol*

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8 %) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

#### *Okvara ledvic*

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s  $^{14}C$  označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z

zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30-60 ml/min, n=20) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Okvara jeter

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n=8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n=8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55 % (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100 % (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

#### Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu darunavirju in ritonavirju po vnosu kombinacije zdravil darunavir/ritonavir v odmerku 600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila na splošno manjša med nosečnostjo kot po porodu. Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) darunavir so bili manj zmanjšani med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu zaradi zvečanja nevezane frakcije darunavirja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu.

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=11) <sup>a</sup>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=11)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=11)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.601 ± 1.125	5.111 ± 1.517	6.499 ± 2.411
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	38.950 ± 10.010	43.700 ± 16.400	55.300 ± 27.020
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>b</sup>	1.980 ± 839,9	2.498 ± 1.193	2.711 ± 2.268

<sup>a</sup> n=10 za AUC<sub>12h</sub>

<sup>b</sup> brez vrednosti C<sub>min</sub> pod LLOQ, n=10 za referenco

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=16)	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=14)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=15)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.988 ± 1.551	5.138 ± 1.243	7.445 ± 1.674
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	61.303 ± 16.232	60.439 ± 14.052	94.529 ± 28.572
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1.193 ± 509	1.098 ± 609	1.572 ± 1.108

<sup>a</sup> n=12 za obdobje po porodu, n=15 za drugo trimesečje in n=14 za tretje trimesečje

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravila darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> in C<sub>min</sub> za 28%, 24% oziroma 17% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub> in AUC<sub>12h</sub> za 19% oziroma 17% manjše, vrednosti C<sub>min</sub> pa za 2% večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravila darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> in C<sub>min</sub> za 34%, 34% oziroma 32% manjše kot v obdobju po porodu. Med

tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 31%, 35% oziroma 50% manjše kot v obdobju po porodu

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni naslednji tarčni organi hematopoetični sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze otočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih telesc in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1.000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti ( $AUC$  - 0,5-kratnik) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob 15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejemale darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevu življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1.000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hemoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 leti.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1.000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje

ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4-in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so, pri izpostavljenostih enakih ali nižjih kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroze) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
krospovidon  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga tablete

polivinilalkohol (delno hidroliziran)  
makrogol 3350  
titanov dioksid (E171)  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprozoren, bel, 160 ml vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE), ki vsebuje 240 tablet, opremljen z za otroke varno polipropilensko zaporko (PP).  
En plastični vsebnik v pakiranju.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse

Belgija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/06/380/004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 12. februar 2007

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 19. september 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

PREZISTA 300 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg darunavirja (v obliki etanolata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 1,375 mg barvila oranžno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Oranžna ovalna tableta, dolga 17,3 mm, z vtisnjeno oznako "300MG" na eni strani in "TMC114" na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

PREZISTA 300 mg tablete se lahko uporabljajo za zagotavljanje ustreznega odmerjanja (glejte poglavje 4.2):

- za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri odraslih bolnikih, ki imajo izkušnje s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART - antiretroviral treatment), vključno s tistimi, ki so prejeli že več različnih vrst zdravljenj
- za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri pediatričnih bolnikih, starih najmanj 3 leta in s telesno maso najmanj 15 kg.

Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebno skrbno upoštevati zgodovino zdravljenja posameznega bolnika in vzorce mutacij, povezanih z različnimi učinkovinami. Izvidi genotipskega in fenotipskega testiranja (če so na voljo) ter zgodovina zdravljenja morajo biti vodilo pri uporabi zdravila PREZISTA.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe s HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez zdravnikovega navodila, ne smejo spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### Odmerjanje

Zdravilo PREZISTA je treba vedno dajati peroralno skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja kot zdravilno učinkovino za farmakokinetično okrepitev in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z zdravilom PREZISTA morate zato prebrati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije in se uporablja pri bolnikih, ki tablet zdravila PREZISTA ne morejo pogoltniti (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila PREZISTA peroralna suspenzija).

### Odrasli z izkušnjami z ART

Priporočeno je odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, shrano. 300 mg tablete zdravila PREZISTA lahko uporabimo za doseganje priporočenega odmerka 600 mg dvakrat na dan.

Uporaba 75 mg in 150 mg tablet za doseganje priporočenega odmerka je primerna kadar obstaja možnost preobčutljivosti na barvila v 300 mg tabletah ali če jih bolnik ne more pogoltniti.

Pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* ter imajo v plazmi < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate tudi odmerjanje 800 mg darunavirja na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan in hrano (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete).

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

### Odrasli, ki še nimajo izkušenj z ART

Priporočila za odmerjanje pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART, so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete.

### Pediatrični bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg)

Odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici.

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja<sup>a</sup> pri pediatričnih bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART (starih 3 do 17 let)</b>	
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg do < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan
$\geq 30$ kg do < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan
$\geq 40$ kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

### Pediatrični bolniki (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg), ki že imajo izkušnje z ART

Običajno priporočeno odmerjanje je zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, skupaj z ritonavirjem, s hrano.

Bolniki, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* in imajo < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi ter število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate režim odmerjanja zdravil PREZISTA in ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

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

Priporočeni odmerek zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri pediatričnih bolnikih je določen glede na telesno maso. Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso 40 kg ali več se lahko uporablja odmerek zdravila PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan), ki je priporočen za odrasle

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja<sup>a</sup> pri otrocih (3 do 17 let), ki že imajo izkušnje z ART</b>		
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>	<b>odmerek (dvakrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg—< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir <sup>a</sup> dvakrat na dan
$\geq 30$ kg—< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir <sup>a</sup> dvakrat na dan



≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir dvakrat na dan
---------	--	---

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

Pri pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, se priporoča testiranje genotipa HIV. Kadar testiranje genotipa HIV ni mogoče, se pri pediatričnih bolnikih, ki še niso prejeli zaviralcev proteaze HIV, priporoča odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan in pri bolnikih, ki so že prejeli zaviralce proteaze HIV odmerjanje dvakrat na dan.

Uporaba samo 75 mg in 150 mg tablet ali 100 mg/ml peroralne suspenzije za doseganje priporočenega odmerka zdravila PREZISTA je upravičena, kadar obstaja verjetnost za pojav preobčutljivosti za barvilo.

#### *Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

V primeru, da je bil odmerek zdravila PREZISTA in/ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 6 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila PREZISTA in ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 6 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

Navodilo temelji na 15 urnem razpolovnem času darunavirja v prisotnosti ritonavirja in priporočenem režimu odmerjanja na približno 12 ur.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Podatki, pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi zdravila PREZISTA v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka, vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA pri teh bolnikih. Farmakokinetični podatki pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso na voljo. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju zveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se zdravila PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Pediatrični bolniki*

Zdravila PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih s telesno maso, manjšo od 15 kg, ker odmerjanja pri tej populaciji ni bilo mogoče določiti pri zadostnem številu bolnikov (glejte poglavje 5.1). Zdravil PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let, zaradi zadržkov glede varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Izpostavljenost darunavirju pri mladostnikih, ki še niso bili zdravljeni z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg in so prejeli 800 mg zdravila PREZISTA enkrat na dan, je bila ugotovljena in določena v enakem terapevtskem obsegu kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800 mg zdravila PREZISTA enkrat na dan.

Ker je zdravilo PREZISTA enkrat na dan registrirano tudi za uporabo pri odraslih bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic ≥ 100 celic x 10<sup>6</sup>/l, velja ta indikacija tudi za zdravljenje otrok z izkušnjami z zdravljenjem, starih 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg.

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

### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka darunavir/ritonavir ni potrebno. Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2).

### Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Kombinacija rifampicina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje s kombinacijo zdravil lopinavir/ritonavir (glejte poglavje 4.5).

Sočasno jemanje z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in učinkovin, pri katerih je očistek v veliki meri odvisen od CYP3A in pri katerih so zvišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenje ogrožujočimi dogodki. Med te učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1)
- amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, sistemski lidokain (antiaritmiki/antianginiki)
- astemizol, terfenadin (antihistaminiki)
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter (zdravila proti protinu) (glejte poglavje 4.5)
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin)
- cisaprid (učinkovine, ki spodbujajo gastrointestinalno motiliteto)
- pimizid, kvetiapin, sertindol (antipsihotiki/nevroleptiki) (glejte poglavje 4.5)
- triazolam, midazolam s peroralnim odmerjanjem (pomirjevala/uspavala) (za opozorila pri peroralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil (zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5))
- simvastatin in lovastatin (zaviralci reduktaze HMG-CoA) (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor (zaviralec agregacije trombocitov) (glejte poglavje 4.5)

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti na darunavir.

Zdravilo PREZISTA se sme uporabljati le v kombinaciji z majhnim odmerkom farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja (glejte poglavje 5.2).

Zvečanje odmerka ritonavirja, nad vrednost priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja in zato ni priporočljivo.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1- kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenje vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1- kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

#### Bolniki z izkušnjami z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) ali imajo v plazmi  $\geq 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja zdravila PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimirano osnovno shemo (OBR) z  $\geq 2$  NRTIji. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila PREZISTA pri pediatričnih bolnikih mlajših od 3 let ali s telesno maso manjšo od 15 kg ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

#### *Nosečnost*

Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, katera lahko dodatno zmanjšajo izpostavljenost darunavirju, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### Starejši

Ker so podatki o uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih starih 65 let ali več omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja ( $n=3.063$ ) se je pri 0,4% bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko ( $< 0,1\%$ ). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom PREZISTA takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepkih, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem se je izpuščaj pojavljal pogosteje, kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA brez raltegravirja ali raltegravir brez zdravila PREZISTA (glejte poglavje 4.8).

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je potrebna previdnost.

#### *Hepatotoksičnost*

Pri uporabi zdravil PREZISTA se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju zdravila ( $n=3.063$ ) se je hepatitis pojavil pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje PREZISTA/ritonavir. Pri bolnikih z boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C, upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdraviloma PREZISTA/ritonavir je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem zvišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, kar še posebej velja v prvih mesecih zdravljenja z zdraviloma PREZISTA/ritonavir.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdraviloma PREZISTA/ritonavir, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti zdravila PREZISTA, zato je zdravilo PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano. Zaradi povišanja plazemske koncentracije nevezanega darunavirja, je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zdravilo PREZISTA uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna. Ker se darunavir in ritonavir v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo. Zato pri teh bolnikih posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### *Bolniki s hemofilijo*

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

#### *Telesna masa in presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

#### Osteonekroza

Kljub temu, da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, visokim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART - Combination Antiretroviral Therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet če, se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

#### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih

preskušanih z zdravilom PREZISTA in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega. Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je zaradi varnosti potrebno spremljanje. Za podrobnejše podatke o medsebojnih delovanjih z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5.

Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se  $C_{min}$  darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravili PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. Glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 150 mg ali 600 mg tablete (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteinom (P-gp; glejte poglavji 4.3 in 4.5) so poročali o življenju ogrožujočih medsebojnih delovanjih zdravil ter smrtnih primerih.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Darunavir in ritonavir sta zaviralca CYP3A, CYP26D in P-gp. Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A in/ali CYP26D ali jih prenaša P-gp, lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost takšnim zdravilom, kar bi lahko zvečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete sočasno uporabljati z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemsko izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (majhna terapevtska širina) (glejte poglavje 4.3).

Celokupni učinek farmakokinetične okrepitev z ritonavirjem je privedel do približno 14-kratnega zvečanja sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Darunavir smete torej uporabljati samo v kombinaciji s farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavje 5.2).

Klinična študija v kateri so uporabljali mešanico zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6 je v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir pokazala zvečanje aktivnosti CYP2C9 in CYP2C19 ter zmanjšanje aktivnosti CYP2D6, kar lahko pripišemo prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6 (flekainid, propafenon, metoprolol), lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (varfarin) in CYP2C19 (metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Kljub temu, da so učinke na CYP2C8 preskušali samo *in vitro*, lahko sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

### Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju/ritonavirju

Darunavir in ritonavir se presnavljata z encimom CYP3A. Pričakovano je, da zdravila, ki inducirajo aktivnost encima CYP3A, zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja in posledično znižajo plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. rifampicin, šentjanževka, lopinavir). Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki inhibirajo encim CYP3A, lahko zmanjša očistek darunavirja in ritonavirja in posledično zveča plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. indinavir, sistemsko dani azoli, kot sta ketokonazol in klotrimazol). Te interakcije so opisane v spodnji preglednici.

### Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili

Interakcije med zdraviloma PREZISTA/ritonavirj in drugimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici (ni podatka je prikazano z "ND"). Smer puščice je za vsak farmakokinetični parameter določena na osnovi 90% intervala zaupanja geometričnega povprečnega razmerja, ki je znotraj ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) ali nad ( $\uparrow$ ) območjem 80-125% spremembe.

Številne študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (označene z # v spodnji preglednici) so bile opravljene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega ali z drugačnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje. Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje varnosti zdravila.

<b>MEDESEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE</b>		
<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)</b>	<b>Priporočila glede sočasne uporabe</b>
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV</b>		
<b>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</b>		
dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 32% dolutegravir $C_{24h}$ 38% dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * *medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z dolutegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
elvitegravir	elvitegravir AUC $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{max}$ $\leftrightarrow$ darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min}$ 17% darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (600/100 mg dvakrat na dan) uporablja v kombinaciji z elvitegravirjem, mora biti odmerek elvitegravirja 150 mg enkrat na dan.  Farmakokinetike in priporočil za odmerjanje drugih odmerkov darunavirja ali pri odmerjanju kombinacije elvitegravir/kobicistat niso določili. Zato sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (razen 600/100 mg dvakrat na dan) in elvitegravirjem, ni priporočljiva. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in z elvitegravirjem ter s kobicistatom, ni priporočljiva
raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in raltegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.

<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in didanozinom se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato, ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po aplikaciji zdravil PREZISTA/ritonavir in hrane.
dizoproksiltenofovirat fumarat 300 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja daje v kombinaciji s tenofovirjem, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo, ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice in abakavirja, ki se nepresnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja.	Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in navedenimi NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirencu, morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem.  Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se C <sub>min</sub> darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in zdravilo PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Zdravilo PREZISTA se, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z <b>200 mg</b> etravirina <b>dvakrat na dan</b> lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% #koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov.

rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.
<b>Zaviralci proteaze (PI) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>†</sup></b>		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan. darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.	Kombinacijo atazanavirja in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov.
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.	Pri uporabi v kombinaciji z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno znižati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.
sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 18% sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%  sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1.000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan	Kombiniranje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo.



<b>Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>†</sup></b>		
<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan</p> <p>lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrat na dan</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup></p> <p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom</p>	<p>Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40%. Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in kombinacijo zdravil lopinavir/ritonavirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<b>ANTAGONISTI CCR5</b>		
<p>maravirok 150 mg dvakrat na dan</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305% maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129% koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.</p>	<p>Pri sočasnem dajanju z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.</p>
<b>ANESTETIKI</b>		
<p>alfentanil</p>	<p>Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.</p>	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.</p>
<b>ANTIARITMIKI</b>		
<p>dizopiramid flekainid meksiletin propafenon</p> <p>amiodaron bepriidil dronedaron lidokain (sistemski) kinidin ranolazin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo.</p> <p>Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z amiodaronom, bepriidilom, dronedaronom, sistemskim lidokainom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>digoksin enkratni odmerek 0,4 mg</p>	<p>digoksin AUC ↑ 61% digoksin C<sub>min</sub> ND digoksin C<sub>max</sub> ↑ 29% (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi izaviranja Pgp)</p>	<p>Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki se že zdravijo z darunavir/ritonavirjem, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.</p>

<b>ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Pri kombiniranju z zdravili PREZISTA/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A4 in verjetno tudi Pgp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z zdravilom Prezista skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebna previdnost.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
apiksaban dabigatraneteksilat rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA in navedenih antikoagulantov ni priporočljiva.
varfarin	Niso preučevali. Koncentracije varfarina so lahko spremenjene ob sočasni uporabi darunavirja z ritonavirjem.	Ob sočasni uporabi varfarina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja ( <i>International Normalised Ratio</i> , INR).
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja.	Zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov zdravila PREZISTA/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba zdravila PREZISTA/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmere, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25% do 50%.

<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
paroksetin 20 mg enkrat na dan  sertralin 50 mg enkrat na dan  amitriptilin dezipramin imipramin nortriptilin trazodon	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% # darunavir C <sub>max</sub> ↔  Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi antidepresivov in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začenjajo zdravljenje z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.  Če je navedene antidepresive treba uporabljati z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek antidepresiva.
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir, lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola (indukcija encimov CYP450).	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja razen, če ocena razmerja med koristmi in tveganjem opravičuje uporabo vorikonazola.
ketokonazol 200 mg dvakrat na dan	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C <sub>min</sub> ↑ 868% ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 111% # darunavir AUC ↑ 42% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 73% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 21% (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg.
posakonazol	Niso preučevali. Zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije antimikotikov (zaviranje P-gp) in posakonazol lahko zviša koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika.
itakonazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba itakonazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja. Ob sočasni uporabi z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko zvečajo tudi plazemske koncentracije itakonazola. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja. ↑ AUC <sub>24h</sub> darunavirja za 33% (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	Kadar je potrebna sočasna uporaba s klotrimazolom, je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika.

<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu.	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z zdravilom PREZISTA, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Bolnikom z ledvično ali jetrno okvaro ne smete predpisati kolhicina v kombinaciji z zdravilom PREZISTA, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja (glejte poglavje 4.4).
<b>ANTIMALARIKI</b>		
artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48, in 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter $C_{min}$ ↔ artemeter $C_{max}$ ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin $C_{min}$ ↔ dihidroartemisinin $C_{max}$ ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin $C_{min}$ ↑ 126% lumefantrin $C_{max}$ ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 13% darunavir $C_{max}$ ↔	Kombinacija zdravil PREZISTA in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
<b>UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterIJAMI</b>		
rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar tega lahko vodi v virološko neuspešnost in razvoj rezistence (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.  Kombinacija rifampicina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

<p>rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan</p>	<p>rifabutin AUC<sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki)</p> <p>Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z zdravili PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetilirifabutinu je bila zvečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki) je bila zvečana 1,6-krat, C<sub>max</sub> pa je ostal primerljiv. Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.</p> <p>Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s 100 mg ritonavira in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo to kombinacijo je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75% (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in zvečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina.</p> <p>Treba je upoštevati uradne smernice za zdravljenje tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV. Glede na varnostni profil kombinacije zdravil PREZISTA/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka zdravil PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Na osnovi podatkov pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75% zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.</p>
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
<p>dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin</p> <p>everolimus</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil.</p> <p>Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost.</p> <p>Sočasna uporaba everolimusa in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		
<p>tikagrelor</p>	<p>Niso preučevali. Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pomembno zveča izpostavljenost tikagrelorju.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in tikagrelorjem je kontraindicirana.</p> <p>Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).</p>

<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
kvetiapin	Darunavir zavira CYP3A, zato je pričakovati zvišanje koncentracije antipsihotikov/nevroleptikov.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kvetiapiinom je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapiinom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo.
risperidon tioridazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda treba zmanjšati odmerke teh zdravil.
pimozid sertindol		Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana.
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo zvišanje plazemskih koncentracij zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A)	Kadar ta zdravila dajete skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
flutikazon budezonid	V kliničnem preskušanju, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazonapomembno zvečale, medtem, ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86% (90% interval zaupanja 82%-89%). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Ti učinki se lahko pojavijo tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo preko P450 3A, npr.: budezonid. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, ki ga predstavljajo sistemski učinki kortikosteroidov. Ob natančnem spremljanju lokalnih in sistemskih učinkov, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ali zamenjavi s kortikosteroidom, ki ni substrat za CYP3A (npr.: beklometazon). V primeru ukinitve glukokortikoidov bo za postopno zmanjševanje odmerka morda potrebno daljše časovno obdobje.

deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemske dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemske danega deksametazona in zdravila PREZISTA ter ritonavirja v majhnem odmerku je potrebna previdnost.
prednizon	Niso preučevali. Darunavir lahko zviša plazemske koncentracije prednizona. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in prednizonom lahko zveča tveganje za razvoj sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kortikosteroidi je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
bosentan	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi bosentana in darunavirja, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zvišajo plazemske koncentracije bosentana.	Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati kako bolnik prenaša bosentan.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
telaprevir 750 mg na 8 ur	telaprevir AUC ↓ 35% telaprevir C <sub>min</sub> ↓ 32% telaprevir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunavir AUC <sub>12</sub> ↓ 40% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 40%	Sočasno dajanje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in telaprevirja ni priporočljivo.
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Sočasno uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in boceprevirja ni priporočljiva.
simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔  Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s simeprevirjem, ni priporočljiva.

<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja in ritonavirja. (induciranje CYP450)	Med jemanjem zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> )(glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z darunavirjem v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin $C_{min}$ ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin $C_{max}$ ↑ ≈2-krat # darunavir	Če želite uporabljati atorvastatin in zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika, lahko odmerek atorvastatina postopoma zvišate.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravastatin $C_{min}$ ND pravastatin $C_{max}$ ↑ 63% <sup>†</sup> Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatin $C_{max}$ ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> na osnovi objavljenih podatkov	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↔ #darunavir $C_{max}$ ↔	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.



<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus takrolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.
everolimus	(zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba everolimusa in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in zdravila PREZISTA v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Zaradi indukcije metabolizma z ritonavirjem, bo pri dolgotrajnejši sočasni uporabi morda potrebno zvečati odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg-16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenorfina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA/ritonavir verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.
<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACIPTIVI</b>		
etinilestradiol noretisteron 35 µg/1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44% etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% noretindron AUC ↓ 14% noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% noretindron C <sub>max</sub> ↔	Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja je treba uporabljati dodatne kontracepcijske metode ali dodatne zaščitne ukrepe. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.

<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)</b>		
<p>Za zdravljenje motenj erekcije:</p> <p>avanafil sildenafil tadalafil vardenafil</p>	<p>V študiji medsebojnih delovanj<sup>#</sup> je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafilu in enkratnega odmerka 25 mg sildenafilu skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.</p>	<p>Kombinacija avanafila in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.</p>
<p>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</p> <p>sildenafil tadalafil</p>	<p>Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafilu ali tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafilu ali tadalafilu.</p>	<p>Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), skupaj z zdravilom PREZISTA v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in sildenafilom za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Sočasna uporaba tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<p>omeprazol 20 mg enkrat na dan</p>	<p><sup>#</sup>darunavir AUC ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.</p>

<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam triazolam zoldipem	Niso preučevali. Pomirjevala/uspavala se obsežno presnavljajo s CYP3A. Sočasna uporaba s kombinacijo PREZISTA/ritonavir lahko povzroči veliko zvišanje koncentracij teh zdravil.	Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in triazolama je kontraindicirana
midazolam	Na osnovi podatkov drugih zaviralcev CYP3A se pričakuje pomembno zvišanje plazemskih koncentracij peroralnega midazolama, kadar se uporablja v kombinaciji z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in peroralnega midazolama (glejte poglavje 4.3) je kontraindicirana. Pri uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in parenteralnega midazolama pa je priporočljiva previdnost.
	Sočasna uporaba parenteralnega midazolama in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije tega benzodiazepina. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaz kažejo na možnost 3-4 kratnega zvečanja plazemskih koncentracij midazolam.	Če je treba zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, kar zagotavlja skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.

† Učinkovitost in varnost sočasne uporabe zdravila PREZISTA skupaj s 100 mg ritonavirja in drugimi PI (npr. (fos)amprenavir, nelfinavir in tipranavir) pri bolnikih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaze večinoma ni priporočena.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Kadar se odločamo za uporabo protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa okužbe s HIV na novorojenčka, moramo v splošnem upoštevati podatke iz študij na živalih in klinične izkušnje pri nosečnicah.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo na neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo PREZISTA s cobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja smemo uporabljati med nosečnostjo le, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1.000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke. Zaradi možnosti za prenos okužbe s HIV in možnosti za neželene učinke pri dojenčkih, je treba materam naročiti, naj v nobenem primeru ne dojijo, če jemljejo zdravilo PREZISTA.

### Plodnost

O učinkih darunavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri dajanju darunavirja podganam ni bilo učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

V kombinaciji z ritonavirjem, zdravilo PREZISTA nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med zdravljenjem s shemami, ki so vključevale zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n=2.613 preiskovancev, z izkušnjami s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z zdraviloma PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3% preiskovancev pojavil najmanj en neželeni učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna, kot varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### *Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
občasni	herpes simplex
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
občasni	trombocitopenija, nevtropenija, anemija, levkopenija
redki	zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom imunskega odgovora, preobčutljivost (na zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, povišana koncentracija tirotopina v krvi

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
občasni	protin, anoreksija, zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa, hiperglikemija, odpornost na insulin, znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, povišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti
redki	sinkopa, konvulzije, agevizija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtočlavica
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pektoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni onfarkt, sinusna bradikardija, palpitanje
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezija v ustih, stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
redki	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze,

občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamyltransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim, makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem), pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgijska bolečina v udih, osteoporoza, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiazna, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšana ledvična očistek kreatinina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanjih se je pojavljal izpuščaj, ki je bil blage do zmerne jakosti. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4.

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja zdravila PREZISTA skupaj z raltegravirjem v primerjavi s shemo odmerjanja, ki je vsebovala samo zdravilo PREZISTA ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalce povezan z zdravilom, je bila podobna.

Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let (PYR-patient years) oziroma 2,4; 1,1 in 2,3 na 100 bolnikov let pri izpuščaju, povezanem z zdravilom. Izpuščaji, ki so se pojavljali v kliničnih preskušanjih so bili blagi do zmerni in niso vodili v prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

Pri uporabi zaviralcev proteaz, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Krvavitve pri hemofilikih*

Obstajajo poročila o zvečanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na analizi podatkov o varnosti zdravila po 48 tednih iz treh preskušanj faze II. Ocenili so naslednje populacije bolnikov (glejte poglavje 5.1):

- 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli zdravilo PREZISTA filmsko obložene tablete skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Celokupno je bil varnostni profil zdravila pri teh pediatričnih bolnikih podoben kot v odrasli populaciji.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Med 1.968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3.200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1.600 mg darunavirja v tabletah, v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje zdravila PREZISTA ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila PREZISTA sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Če je indicirano, lahko s sprožanjem bruhanja odstranimo neabsorbirano učinkovino iz telesa.

Kot pomoč pri odstranjevanju neabsorbirane učinkovine lahko uporabimo tudi aktivno oglje. Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE10.

##### Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}$  M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

##### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi  $EC_{50}$  v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi  $EC_{50}$  od  $< 0,1$  do 4,3 nM.

Te vrednosti  $EC_{50}$  so precej nižje od 50% razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87  $\mu$ M do  $> 100$   $\mu$ M.

##### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna ( $> 3$  leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virusi, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z izkušnjami z ART (preskušanje TITAN in združeni podatki preskušanj POWER 1, 2, 3 in DUET 1 in 2) so pokazali, da je bil virološki odziv na zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja zmanjšan, če je bilo ob začetku zdravljenja prisotnih ali so se med zdravljenjem razvile 3 ali več mutacije, povezane z odpornostjo na darunavir (RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V)



Povečevanje stopnje spremembe (FC – fold change) izhodiščne vrednosti EC<sub>50</sub> je bila povezana z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z izhodiščno vrednostjo FC ≤ 10 so občutljivi, izolati s FC > 10 do 40 so manj občutljivi; izolati s FC > 40 so rezistentni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi in so bili na začetku preskušanj občutljivi za tipranavir so v veliki večini primerov ostali občutljivi za tipranavir tudi po zdravljenju.

Najnižjo stopnjo razvoja odpornih HIV virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Bolniki, pri katerih nikoli ni bilo odziva	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				
primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMi	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopij/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA sezname

### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3.309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

Pri rezistencah, ki so se pojavile v preskušanju ARTEMIS, niso opazili navzkrižne odpornosti z drugimi ZP.

### Klinični izidi

#### Odrasli bolniki

Rezultati, kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete ali 100 mg/ml peroralna suspenzija.

Učinkovitost zdravila PREZISTA 600 mg dvakrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART

Dokazi o učinkovitosti zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), pri bolnikih z izkušnjami z ART, temeljijo na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja v kliničnem preskušanju faze III (preskušanje TITAN) pri bolnikih, bolnikih z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja, na analizi podatkov po 48 tednih preskušanja faze III (ODIN) pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAMov ter na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja iz kliničnih preskušanj faze IIb (preskušanja POWER 1, in 2) pri bolnikih z izkušnjami z ART z visoko stopnjo odpornosti za PI.

**TITAN** je randomizirano, nadzorovano, odprto preskušanje faze III. V njem primerjajo kombinacijo zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) s kombinacijo učinkovin lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrat na dan) pri odraslih bolnikih okuženih s HIV-1 z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja. V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR), ki je vsebovala najmanj 2 protiretrovirusni zdravili (NRTI z ali brez NNRTI).

V preglednici so prikazani podatki analize učinkovitosti po 48 tednih iz preskušanja TITAN.

TITAN			
Izid	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan + OBR N=297	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
mediana sprememba števila CD4+ celic od začetka (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir so primerljivost virološkega odziva, ki je določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 400 kopij/ml in < 50 kopij, dokazali (pri predhodno določeni 12% meji primerljivosti) tako za ITT, kot tudi za OP populacijo bolnikov. Te rezultate je potrdila analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju TITAN. < 50 kopij/ml HIV-1 RNK je imelo 60,4% bolnikov v kraku študije z zdravilom PREZISTA/ritonavir, v primerjavi s 55,2% v kraku študije z zdravilom lopinavir/ritonavir [razlika: 5,2%, 95 IZ (-2,8–13,1)].

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1.000 kopij/ml.

Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z  $\geq 2$  NRTIjema.

ODIN			
<i>Izidi</i>	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup> Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml) < 100.000	72,1% (212)	70,9% (210)	1.2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
≥ 100.000 Z začetnim št. CD4+ celic (x 10 <sup>6</sup> /l)	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
< 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
S pod-tipom HIV-1	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
ostali <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF in CRF06\_CPX

<sup>d</sup> razlika povprečnih vrednosti

<sup>e</sup> Pripis zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri v naprej določeni meji primerljivosti 12%) z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri tako ITT, kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopij/ml ali s številom CD4+ celic < 100 celic x 10<sup>6</sup>/l (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

**POWER 1** in **POWER 2** sta randomizirani, nadzorovani preskušanja v katerih so zdravljenje z zdravilom PREZISTA, skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) primerjali s kontrolno skupino, v kateri so bolniki prejeli shemo s PIji po izbiri raziskovalca, pri bolnikih, pri katerih je bil pred tem najmanj 1 režim s PI neuspešen. V obeh preskušanjih so uporabljali shemo OBR, ki je vsebovala najmanj 2 NRTI, z ali brez enfuvirtida (ENF).

Spodnja preglednica kaže podatke analize o učinkovitosti po 48-tednih in 96-tednih iz zbranih izsledkov preskušanj POWER 1 in POWER 2.

Združeni podatki preskušanj POWER 1 in POWER 2						
Izidi	48 tednov			96 tednov		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju
HIV RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Število celic CD4+ - povprečna sprememba glede na začetne vrednosti (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Pripisano: prenos zadnjega opažanja.

<sup>c</sup> 95% intervali zaupanja.

Analize podatkov v 96 tednih zdravljenja preskušanj POWER so pokazale na konstantno antiretrovirusno učinkovitost in imunološko korist

Med 59 bolniki, ki so odgovorili s popolno virusno supresijo (< 50 kopij/ml) v 48. tednu, jih je 47 (80% odzivnih v 48. tednu) ostalo odzivnih ob 96. tednu.

*Začetni genotip ali fenotip in virološki izid*

Začetni genotip in FC darunavirja (stopnja spremembe občutljivosti glede na referenco) sta dejavnika, ki nakazujeta virološki izid.

*Delež (%) bolnikov z odzivom (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) na zdravilo PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) glede na genotip ob začetku zdravljenja<sup>a</sup> in FC darunavirja ob začetku zdravljenja ter po uporabi enfuvirtida (ENF): Kot obravnavano v analizi preskušanj POWER in DUET.*

odziv (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) %, n/N	Št. mutacij ob začetku zdravljenja <sup>a</sup>				DRV FC ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>			
	vsi razponi	0-2	3	≥ 4	vsi razponi	≤ 10	10-40	> 40
vsi bolniki	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
bolniki, ki so prvič jemali ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Število mutacij s seznama mutacij, ki so povezane z zmanjšanim odzivom na zdravilo PREZISTA/ritonavir (V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V ali L89V)

<sup>b</sup> m spremembe EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> "bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF" so bolniki, ki še niso jemali ENF ali pa so ga uporabljali, vendar ne prvič

<sup>d</sup> "bolniki, ki so prvič jemali ENF" so bolniki, ki so v preskušanjju prvič uporabili ENF

### Pediatrični bolniki

Za rezultate kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let, glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete in PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija.

Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 6 do < 18 let in s telesno maso najmanj 20 kg  
**DELPHI** je odprto preskušanje faze II, v katerem so ocenjevali farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in telesno maso najmanj 20 kg), ki so že imeli izkušnje z ART. Ti bolniki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (priporočila za odmerjanje glede na telesno maso so navedena v poglavju 4.2). Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj 1,0 log<sub>10</sub> glede na začetno vrednost.

V študiji so bolniki, pri katerih je obstajalo tveganje, da prekinejo zdravljenje zaradi slabega okusa peroralne raztopine ritonavirja, lahko prešli na jemanje kapsul. Od 44 bolnikov, ki so jemali peroralno raztopino ritonavirja, jih je 27 prešlo na jemanje 100 mg kapsul. Pri čemer so, brez opaženih sprememb v varnosti, presegli na osnovi telesne mase določeni priporočeni odmerek ritonavirja.

DELPHI	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir N=80
koncentracija HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
povprečna vrednost spremembe števila CD4+ celic glede na vrednost ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0.

Glede na vrednosti izračunane s TLOVR algoritmom je bilo zdravljenje pri 24 (30,0%) bolnikih virološko neuspešno. Od teh je pri 17 (21,3%) prišlo do ponovnega poslabšanja, pri 7 (8,8%) pa ni bilo odziva na zdravljenje.

Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 3 leta do < 6 let

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravil PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg, so ocenili v odprtem preskušanje faze II, **ARIEL**. Bolniki so prejeli odmerek dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Bolniki s telesno maso 10 kg do < 15 kg so prejeli darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrat na dan, bolniki s telesno maso 15 kg do < 20 kg pa darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrat na dan. Po 48 tednih so potrdili virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s potrjeno plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri 16 pediatričnih bolnikih s telesno maso 15 kg do < 20 kg in pri 5 pediatričnih bolnikih s telesno maso 10 kg do < 15 kg pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir v kombinaciji drugimi protiretrovirusnimi zdravili (za priporočila za odmerjanje glede na telesno maso glejte poglavje 4.2).

ARIEL		
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg n=5	15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	4	4
Št celic CD4+ povprečna sprememba glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Podatki o učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manjšo od 15 kg so omejeni, zato pri njih ne moremo podati priporočil za odmerjanje.

### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 34 nosečnicah (17 v vsaki skupini) med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 29 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami  $\alpha_1$ -kisllega glikoproteina (AAG) pri bolnikih okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije.

Darunavir se presnavlja predvsem s CYP3A. Ritonavir zavira CYP3A in tako močno zveča plazemske koncentracije darunavirja.

### Absorpcija

Darunavir se je po peroralni uporabi hitro absorbiral. Darunavir (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) je večinoma dosegel največjo plazemsko koncentracijo v 2,5-4,0 urah.

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37% in se je zvečala na približno 82% v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je bil približno 14-kratno zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju darunavirja (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost za kar 30% manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete PREZISTA jemati z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

### Porazdelitev

Darunavir je v približno 95 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski  $\alpha_1$ -kislji glikoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja  $88,1 \pm 59,0$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD). V prisotnosti ritonavirja danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na  $131 \pm 49,9$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD).

### Biotransformacija

*In vitro* eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoenzimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo darunavirja označenega s  $^{14}\text{C}$  pri zdravih prostovoljcih, je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

### Izločanje

Po 400/100 mg odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5% danega odmerka darunavirja- $^{14}\text{C}$ , v blatu pa 13,9%. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2% danega odmerka, v seču pa 7,7%. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

## Posebne skupine bolnikov

### *Pediatrična populacija*

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila, po zaužitju na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do <18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih, starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg zdravila PREZISTA/ritonavir enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje ART in so brez z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

### *Starejši*

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n=12, starost  $\geq 65$ ) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let omejeni.

### *Spol*

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8 %) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

### *Okvara ledvic*

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s  $^{14}C$  označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30-60 ml/min, n=20) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Okvara jeter

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n=8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n=8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55 % (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100 % (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu darunavirju in ritonavirju po vnosu kombinacije zdravil darunavir/ritonavir v odmerku 600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila na splošno manjša med nosečnostjo kot po porodu. Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) darunavir so bili manj zmanjšani med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu zaradi zvečanja nevezane frakcije darunavirja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu.

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=11) <sup>a</sup>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=11)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=11)
$C_{max}$ , ng/ml	4.601 ± 1.125	5.111 ± 1.517	6.499 ± 2.411
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	38.950 ± 10.010	43.700 ± 16.400	55.300 ± 27.020
$C_{min}$ , ng/ml <sup>b</sup>	1.980 ± 839,9	2.498 ± 1.193	2.711 ± 2.268

<sup>a</sup> n=10 za  $AUC_{12h}$

<sup>b</sup> brez vrednosti  $C_{min}$  pod LLOQ, n=10 za referenco

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=16)	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=14)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=15)
$C_{max}$ , ng/ml	4.988 ± 1.551	5.138 ± 1.243	7.445 ± 1.674
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	61.303 ± 16.232	60.439 ± 14.052	94.529 ± 28.572
$C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>	1.193 ± 509	1.098 ± 609	1.572 ± 1.108

<sup>a</sup> n=12 za obdobje po porodu, n=15 za drugo trimesečje in n=14 za tretje trimesečje

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 28%, 24% oziroma 17% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$  in  $AUC_{12h}$  za 19% oziroma 17% manjše, vrednosti  $C_{min}$  pa za 2% večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 34%, 34% oziroma 32% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 31%, 35% oziroma 50% manjše kot v obdobju po porodu.



### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni naslednji tarčni organi hematopoetični sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze otočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih telesc in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1.000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti (AUC - 0,5-kratnik) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob 15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejele darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevu življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1.000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 leti.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1.000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti

darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4-in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so, pri izpostavljenostih enakih ali nižjih kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroze) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
krospovidon  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga tablete

polivinilalkohol (delno hidroliziran)  
makrogol 3350  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
barvilosončno rumeno FCF (E110)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprozoren, bel, 160 ml vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE), ki vsebuje po 120 tablet, opremljen z za otroke varno polipropilensko zaporko (PP).  
En plastični vsebnik v pakiranju.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/06/380/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 12. februar 2007

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 19. september 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 400 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg darunavirja (v obliki etanolata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Vsaka tableta vsebuje 0,834 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta.

Svetlo oranžna ovalna tableta, dolga 19,1 mm, z vtisnjeno oznako "400MG" na eni strani in "TMC" na drugi.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji s kobicistatom in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) (glejte poglavje 4.2).

PREZISTA 400 mg tablete se lahko uporabljajo za zagotavljanje ustreznega odmerjanja za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več in s telesno maso najmanj 40 kg:

- ki nimajo izkušenj s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART - antiretroviral treatment) (glejte poglavje 4.2).
- z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK  $< 100,000$  kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ . Pri odločanju za uvedbo zdravljenja z zdravilom PREZISTA pri bolnikih z izkušnjami z ART je treba upoštevati rezultate testiranja genotipa (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe s HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez predhodnega posveta z zdravnikom, ne smejo spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

Profil medsebojnega delovanja darunavirja je odvisen od tega ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat. Darunavir ima zato lahko različne kontraindikacije in priporočila za sočasno uporabo z drugimi zdravili, odvisno od tega ali je okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5)

### Odmerjanje

Zdravilo PREZISTA je treba vedno dajati peroralno skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja kot zdravilnima učinkovinama za farmakokinetično okrepitev in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z zdravilom PREZISTA morate zato prebrati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat ali ritonavir. Kobicistat ni indiciran za uporabo dvakrat na dan ali za uporabo pri pediatrični populaciji.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije in se uporablja pri bolnikih, ki tablet zdravila PREZISTA ne morejo pogoltniti (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila PREZISTA peroralna suspenzija).

#### *Odrasli bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART*

Priporočeni režim odmerjanja zdravila PREZISTA je 800 mg enkrat na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. PREZISTA 400 mg tablete lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg.

#### *Odrasli bolniki, ki imajo izkušnje z ART*

Priporočena sta režima odmerjanja:

- pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM)\*, in imajo v plazmi  $< 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.1), lahko uporabljate odmerjanje 800 mg darunavirja na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. PREZISTA 400 mg tablete lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg.
- Pri vseh drugih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ni rezultatov testiranja genotipa je priporočeno odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, s hrano. Glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija, 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete.

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

#### *Pediatrični bolniki, ki nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)*

Priporočeno je odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 100mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. Odmerka kobicistata za uporabo z zdravilom PREZISTA pri otrocih, mlajših od 18 let niso določili.

#### *Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)*

Odmerka kobicistata za uporabo z zdravilom PREZISTA pri otrocih, mlajših od 18 let niso določili.

Priporočeno je odmerjanje:

- pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAM\*, in imajo v plazmi  $< 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.1), lahko uporabljate odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. PREZISTA 400 mg tablete lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg.
- Pri vseh drugih bolnikih z izkušnjami z ART ali pri bolnikih, pri katerih ni rezultatov testiranja genotipa je priporočeno odmerjanje opisano v Povzetkih glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija, PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete.

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

#### *Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

Če je bil enkrat dnevni odmerek zdravila PREZISTA/ in/ ali kobicistata ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 12 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila PREZISTA in kobicistata ali ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 12 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

To navodilo je temelji na razpolovnem času darunavirja v prisotnosti kobicistata ali ritonavirja in priporočenem režimu odmerjanja na približno 24 ur.

## Posebne populacije bolnikov

### *Starejši*

Podatki, pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi zdravila PREZISTA v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka, vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA pri teh bolnikih. Ni podatkov o farmakokinetiki zdravila PREZISTA pri bolnikih z okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju zveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se zdravila PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka zdravil darunavir/ritonavir ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, kobicistata niso preučevali, zato priporočil za uporabo zdravil darunavir/kobicistat pri teh bolnikih ni mogoče podati.

Kobicistat zavira tubularno sekrecijo kreatinina in lahko povzroči zmerno zvišanje serumskega kreatinina ter zmerno zmanjšanje očistka kreatinina. Zato je uporaba očistka kreatinina za oceno obsega izločanja preko ledvic lahko zavajujoča. Kobicistata kot farmakokinetičnega ojačevalca darunavirja se ne sme uvesti bolnikom z očistkom kreatinina manj kot 70 ml/min, če je treba za eno ali več sočasno danih učinkovin odmerke prilagajati na osnovi očistka kreatinina (npr. emtricitabin, lamivudin, dizoproksiltenofovirat fumarat ali adefovirdipivoksilat).

Za podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

### *Pediatrična populacija*

Zdravila PREZISTA/ritonavir se pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let ali s telesno maso, manjšo od 15 kg ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

### *Pediatrični bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART (stari manj kot 3 let ali s telesno maso, manjšo od 15 kg)*

Pri tej populaciji priporočil za odmerjanje ne moremo podati.

### *Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)*

Izpostavljenost darunavirju pri mladostnikih, ki še niso bili zdravljeni z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg in so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan, je bila ugotovljena in določena v enakem terapevtskem obsegu kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan.

Ker je zdravilo PREZISTA/ritonavir 800/100 mg je registrirano tudi za uporabo pri odraslih bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , velja ta indikacija tudi za zdravljenje otrok z izkušnjami z zdravljenjem, starih 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg. Odmerka darunavirja za uporabo s kobicistatom pri tej populaciji niso določili.

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

Navodila za odmerjanje pri otrocih so navedena v Povzetkih glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg tablete in 100 mg/ml peroralni suspenziji.

Zdravil PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih s telesno maso manjšo od 15 kg, ker odmerjanja pri tej populaciji ni bilo mogoče določiti pri zadostnem številu bolnikov.

Zdravil PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih, ki so mlajši od 3let, zaradi zadržkov glede varnosti.

### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka darunavir/ritonavir ni potrebno. Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2).

### Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo zdravilo PREZISTA skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Sočasno zdravljenje s katerim koli od naslednjih zdravil je kontraindicirano zaradi pričakovanega znižanja plazemskih koncentracij darunavirja, ritonavirja in kobicistata ter možne izgube terapevtskega učinka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom:

- Kombinacija zdravil lopinavir/ritonavir (glejte poglavje 4.5).
- Močni induktorji CYP3A: rifampicin in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Pri sočasnem dajanju je pričakovati znižanje plazemske koncentracije darunavirja, ritonavirja in kobicistata, kar lahko vodi v izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir okrepljen s kobicistatom (ne velja za darunavir okrepljen z ritonavirjem):

- Darunavir okrepljen s kobicistatom je bolj občutljiv za indukcijo s CYP3A kot darunavir okrepljen z ritonavirjem. Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A je kontraindicirana, ker lahko le ti zmanjšajo izpostavljenost kobicistatu in darunavirju in povzročijo izgubo terapevtskega učinka. Močni induktorji CYP3A vključujejo npr. karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom zavira izločanje zdravilnih učinkovin, pri katerih je očistek v veliki meri odvisen od CYP3A, kar povzroči zvečano izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom. Zato je sočasna uporaba zdravil, pri katerih so zvišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožujočimi dogodki, kontraindicirana (velja za darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom). Med te zdravilne učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1)
- amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, sistemski lidokain (antiaritmiki/antianginiki)
- astemizol, terfenadin (antihistaminiki)
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter (zdravila proti protinu) (glejte poglavje 4.5)
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin)
- cisaprid (učinkovine, ki spodbujajo gastrointestinalno motiliteto)
- pimozid, kvetiapin, sertindol (antipsihotiki/nevroleptiki) (glejte poglavje 4.5)
- triazolam, midazolam s peroralnim odmerjanjem (pomirjevala/uspavala) (za opozorila pri peroralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil (zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5))
- simvastatin in lovastatin (zaviralci reduktaze HMG-CoA) (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor (zaviralec agregacije trombocitov) (glejte poglavje 4.5)

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti na darunavir.

Zdravilo PREZISTA se mora vedno uporabljati peroralno s farmakokinetičnima ojačevalcema, s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.2). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom PREZISTA morate prebrati Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat oziroma ritonavir.

Zvečanje odmerka ritonavirja, nad vrednost priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja. Odmerka kobicistata ali ritonavirja ni priporočljivo spreminjati.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1- kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenje vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1- kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

##### Bolniki z izkušnjami z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) ali imajo v plazmi  $\geq 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja zdravila PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimirano osnovno shemo (OBR) z  $\geq 2$  NRTIji. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

##### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila PREZISTA pri pediatričnih bolnikih mlajših od 3 let ali s telesno maso manjšo od 15 kg ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

##### *Nosečnost*

Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, katera lahko dodatno zmanjšajo izpostavljenost darunavirju, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

##### Starejši

Ker so podatki o uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih starih 65 let ali več omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

##### Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja ( $n=3.063$ ) se je pri 0,4% bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko ( $< 0,1\%$ ). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom PREZISTA takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepah, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.



Pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki so prejeli režime PREZISTA/ritonavir + raltegravir se je izpuščaj pojavljal pogosteje, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli režim PREZISTA/ritonavir brez raltegravirja ali raltegravir brez zdravila PREZISTA (glejte poglavje 4.8).

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je potrebna previdnost.

#### Hepatotoksičnost

Pri uporabi zdravila PREZISTA se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju zdravil darunavir/ritonavir (n=3.063) se je hepatitis pojavil pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje PREZISTA/ritonavir. Pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C, upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem zvišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, kar še posebej velja v prvih mesecih zdravljenja z zdravilom PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

#### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti zdravila PREZISTA, zato je zdravilo PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano. Zaradi povišanja plazemske koncentracije nevezanega darunavirja, je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zdravilo PREZISTA uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerjanja kombinacije zdravil darunavir/ritonavir niso potrebna. Ker se darunavir in ritonavir v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo. Zato pri teh bolnikih posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Kobicistata niso preučevali pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato priporočil za uporabo kombinacije darunavir/kobicistat pri teh bolnikih ni mogoče podati (glejte poglavje 4.2).

Kobicistat zavira tubularno sekrecijo kreatinina in s tem zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina. To je treba upoštevati, če se darunavir v kombinaciji s kobicistatom odmerja bolnikom, pri katerih se ocenjeni očistek kreatinina uporablja pri prilagajanju odmerjanja sočasno uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.2 in Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat).

Zaenkrat ni na voljo zadosti podatkov, da bi lahko ugotovili, ali je sočasna uporaba dizoproksiltenofovirat fumarata in kobicistata povezana z večjim tveganjem za ledvične neželene učinke kot režimi, ki vključujejo dizoproksiltenofovirat fumarat brez kobicistata.

### *Bolniki s hemofilijo*

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

### *Telesna masa in presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

### Osteonekroza

Kljub temu, da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, visokim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART - Combination Antiretroviral Therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet če, se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih z zdravilom PREZISTA in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

#### *Farmakokinetični ojačevalci in sočasna zdravila*

Darunavir ima različen profil medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki je odvisen od tega ali je učinkovina okrepljena z ritonavirjem ali s kobicistatom:

- Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv za indukcijo s CYP3A: sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat in močnih induktorjev CYP3A je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3); sočasna uporaba s šibkimi ali zmernimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir in darunavir/kobicistat z učinkovinami lopinavir/ritonavir, rifampicin in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
- Za razliko od darunavirja kobicistat nima induksijskega učinka na encime ali prenašalce proteinov (glejte poglavje 4.5). Pri zamenjavi farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja s kobicistatom je prva dva tedna zdravljenja s kombinacijo učinkovin darunavir/kobicistat potrebna previdnost, še posebno, če so bili odmerki katerega koli sočasno uporabljenega zdravila med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega ojačevalca titrirani ali prilagojeni. V takšnih primerih bo morda potrebno prilagoditi odmerek sočasno uporabljenega zdravila.

Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se  $C_{min}$  darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravili PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. Glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete (glejte poglavje 4.5).

Tablete PREZISTA vsebujejo barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteinom (P-gp; glejte poglavji 4.3 in 4.5) so poročali o življenje ogrožujočih medsebojnih delovanjih zdravil ter smrtnih primerih.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcije darunavirja se razlikujejo in so odvisne od tega ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat, zato so tudi priporočila za sočasno uporabo darunavirja z drugimi zdravili lahko različna, odvisno od tega ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Na začetku zdravljenja je pri zamenjavi farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja s kobicistatom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

##### **Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju (farmakokinetični ojačevalec je ritonavir)**

Darunavir in ritonavir se presnavljata s CYP3A. Zdravila, ki inducirajo delovanje CYP3A pričakovano zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja ter znižajo plazemske koncentracije teh učinkovin in darunavirja, kar vodi v izgubo terapevtskega učinka in razvoja odpornosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kontraindicirani induktorji CYP3A vključujejo npr. rifampicin, šentjanževko in lopinavir.

Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z drugimi zdravili, ki zavirajo CYP3A lahko zmanjša očistek darunavirja in ritonavirja ter povzroči zvišanje njunih plazemskih koncentracij. Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A ni priporočljiva, potrebna je previdnost. Te interakcije so opisane v spodnji preglednici (npr. indinavir in sistemski azoli kot npr. ketokonazol in klotrimazol).

##### **Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju (farmakokinetični ojačevalec je kobicistat)**

Darunavir in kobicistat se presnavljata s CYP3A in sočasna uporaba z induktorji CYP3A lahko povzroči, da je izpostavljenost darunavirju v plazmi nižja od terapevtske. Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv na indukcijo s CYP3A od darunavirja, okrepljenega z ritonavirjem: sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A (npr. šentjanževka, rifampicin, karbamazipin, fenobarbital in fenitoin), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat s šibkimi do zmernimi induktorji CYP3A (npr. efavirenz, etravirin, nevirapin, boceprevir, telaprevir, flutikazon in bosentan) ni priporočljiva (glejte spodnjo preglednico interakcij).

Za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 veljajo enaka priporočila, ne glede na to ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavje zgoraj).

##### **Zdravila na katera lahko vpliva darunavir, okrepljen z ritonavirjem**

Darunavir in ritonavir sta zaviralca CYP3A, CYP26D in P-gp. Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A in/ali CYP26D ali jih prenaša P-gp, lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost takšnim zdravilom, kar bi lahko zvečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete sočasno uporabljati z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemsko izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (majhna terapevtska širina) (glejte poglavje 4.3).

Celokupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je privedel do približno 14-kratnega zvečanja sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg

darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Darunavir smete torej uporabljati samo v kombinaciji s farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavje 5.2).

Klinična študija v kateri so uporabljali mešanico zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6 je v prisotnosti učinkovin darunavir/ritonavir pokazala zvečanje aktivnosti CYP2C9 in CYP2C19 ter zmanjšanje aktivnosti CYP2D6, kar lahko pripišemo prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6 (flekainid, propafenon, metoprolol), lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (varfarin) in CYP2C19 (metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Kljub temu, da so učinke na CYP2C8 preskušali samo *in vitro*, lahko sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Ritonavir zavira prenašalce P-glikoproteina, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba s substrati teh prenašalcev lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh učinkovin (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini in bosentan; glejte spodnjo preglednico interakcij).

#### **Učinkovine na katere lahko vpliva darunavir, okrepljenim s kobicistatom**

Za substrate CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, OATP1B1 in OATP1B3 so priporočila enaka, kot za darunavir, okrepljen z ritonavirjem (glejte kontraindikacije in priporočila, navedena v prejšnjih odstavkih). Pri uporabi 150 mg kobicistata z 800 mg darunavirja enkrat na dan je zvečanje farmakokinetičnih parametrov primerljivo z ritonavirjem (glejte poglavje 5.2).

Za razliko od ritonavirja, kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in UGT1A1. Za dodatne podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

#### Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Številne interakcijske študije (označene z # v spodnji preglednici) so bile izvedene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega ali z različnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje). Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje varnosti zdravila.

Interakcije darunavirja se razlikujejo in so odvisne od tega ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat, zato so tudi priporočila za sočasno uporabo darunavirja z drugimi zdravili lahko različna, odvisno od tega ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom. V preglednici ni navedenih interakcijskih študij, opravljenih z darunavirjem okrepljenim s kobicistatom. Če ni navedeno drugače, veljajo enaka priporočila. Za dodatne podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Interakcije med darunavirjem/ritonavirjem in drugimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici (ni podatka je prikazano z "ND"). Smer puščice je za vsak farmakokinetični parameter določena na osnovi 90% intervala zaupanja geometričnega povprečnega razmerja, ki je znotraj (↔), pod (↓) ali nad (↑) območjem 80-125% spremembe.

Če se priporočila razlikujejo, je v spodnji preglednici naveden farmakokinetični ojačevalec. Če so priporočila za uporabo zdravila PREZISTA ob uporabi majhnega odmerka ritonavirja in kobicistata enaka, uporabljamo izraz "okrepljeno zdravilo PREZISTA".

<b>MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE</b>		
<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)</b>	<b>Priporočila glede sočasne uporabe</b>
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV</b>		
<b>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</b>		
dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 32% dolutegravir C <sub>24h</sub> 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* *medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Okrepljeno zdravilo PREZISTA in dolutegravir se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
elvitegravir	elvitegravir AUC ↔ elvitegravir C <sub>min</sub> ↔ elvitegravir C <sub>max</sub> ↔ darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> 17% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (600/100 mg dvakrat na dan) uporablja v kombinaciji z elvitegravirjem, mora biti odmerek elvitegravirja 150 mg enkrat na dan.  Zdravila PREZISTA skupaj s kobicistatom se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi antiretrovirusnimi zdravili, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev, ker odmerjanja pri tovrstnih kombinacijah niso določili.  Farmakokinetike in priporočil za odmerjanje drugih odmerkov darunavirja ali pri odmerjanju kombinacije elvitegravir/kobicistat niso določili. Zato sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (razen 600/100 mg dvakrat na dan) in eltegravirjem, ni priporočljiva. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in z elvitegravirjem ter s kobicistatom, ni priporočljiva.
raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija okrepljenega zdravila PREZISTA in raltegravirja se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija okrepljenega zdravila PREZISTA in didanozina se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po odmerjanju okrepljenega zdravila PREZISTA in hrane.

dizoprosiltenofovirat fumarat 300 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se okrepljeno zdravilo PREZISTA uporablja v kombinaciji s tenofovirjem, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo, ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.  Zdravilo PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka tenofovirja, glejte poglavje 4.4.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice in abakavirja, ki se ne presnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in okrepljenim zdravilom PREZISTA.	Okrepljeno zdravilo PREZISTA in navedene NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.  Zdravilo PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka emtricitabina ali lamivudina, glejte poglavje 4.4.
<b>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirenzemu, morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem.  Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se C <sub>min</sub> darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravilo PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).  Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Zdravilo PREZISTA se, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z <b>200 mg</b> etravirina <b>dvakrat na dan</b> lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.  Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% #koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov.  Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.
<b>Zaviralci proteaze (PI) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>†</sup></b>		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan. darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.	Kombinacijo atazanavirja in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov.  Kombinacija PREZISTA/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.	Pri uporabi v kombinaciji z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno znižati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.  Kombinacija PREZISTA/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

<p>sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C<sub>min</sub> ↓ 18% sakvinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1.000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p>Kombiniranje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo.</p> <p>Kombinacija PREZISTA/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).</p>
<p><b>Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>†</sup></b></p>		
<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan</p> <p>lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrat na dan</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom</p>	<p>Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40%. Zato je sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in kombinacije zdravil lopinavir/ritonavirj kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p><b>ANTAGONISTI CCR5</b></p>		
<p>maravirok 150 mg dvakrat na dan</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305% maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129% koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.</p>	<p>Pri sočasnem dajanju z okrepljenim zdravilom PREZISTA naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.</p>
<p><b>ANESTETIKI</b></p>		
<p>alfentanil</p>	<p>Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira okrepljeno zdravilo PREZISTA.</p>	<p>Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.</p>
<p><b>ANTIARITMIKI</b></p>		
<p>dizopiramid flekainid meksiletin propafenon</p> <p>amiodaron bepriidil dronedaron lidokain (sistemski) kinidin ranolazin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo.</p> <p>Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z amiodaronom, bepriidilom, dronedaronom, sistemskim lidokainom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>



digoksin enkratni odmerek 0,4 mg	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C <sub>min</sub> ND digoksin C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi zaviranja P-gp)	Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki sočasno prejemajo okrepljeno zdravilo PREZISTA, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
<b>ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Pri kombiniranju z zdravili PREZISTA/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A4 in verjetno tudi P-gp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z okrepljenim zdravilom Prezista je potrebna previdnost.  Za priporočila za odmerjanje klaritromicina pri bolnikih z okvaro ledvic Povzetek glavnih značilnosti zdravila za klaritromicin.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
apiksaban dabigatraneteksilat rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in navedenih antikoagulantov ni priporočljiva.
varfarin	Niso preučevali. Sočasno dajanje z okrepljenim zdravilom PREZISTA lahko vpliva na koncentracije varfarina.	Ob sočasni uporabi varfarina in okrepljenega zdravila PREZISTA se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja ( <i>International Normalised Ratio</i> , INR).
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja in njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (indukcija CYP450)	Zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.  Uporaba teh učinkovin s kombinacijo PREZISTA/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

<p>karbamazepin 200 mg dvakrat na dan</p>	<p>karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C<sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C<sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Prilagajanje odmerkov zdravila PREZISTA/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba zdravila PREZISTA/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmerek, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25% do 50%.</p> <p>Uporaba karbamazepina s kombinacijo PREZISTA/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p><b>ANTIDEPRESIVI</b></p>		
<p>paroksetin 20 mg enkrat na dan</p> <p>sertralin 50 mg enkrat na dan</p> <p>amitriptilin dezipramin imipramin nortriptilin trazodon</p>	<p>paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C<sub>min</sub> ↓ 37% paroksetin C<sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C<sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C<sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>V nasprotju s podatki za kombinacijo PREZISTA/ritonavir, lahko kombinacija PREZISTA/kobicistat zviša plazemske koncentracije navedenih antidepresivov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)</p> <p>Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi antidepresivov in okrepljenega zdravila PREZISTA se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začenjajo zdravljenje z okrepljenim zdravilom PREZISTA, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.</p> <p>Če je navedene antidepresive treba uporabljati skupaj z okrepljenim zdravilom PREZISTA je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek antidepresiva.</p>
<p><b>PERORALNI ANTIDIABETIKI</b></p>		
<p>metformin</p>	<p>Niso preučevali. Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s kobicistatom pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij metformina. (zaviranje MATE1)</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA sočasno s kobicistatom, je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika in prilagoditev odmerka metformina.</p> <p>(ne velja za uporabo zdravila PREZISTA skupaj z ritonavirjem)</p>

<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir, lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola. (indukcija encimov CYP450)  Sočasna uporaba zdravila PREZISTA in kobicistata lahko zviša ali zniža koncentracije vorikonazola. (zaviranje CYP450)	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z okrepljenim zdravilom PREZISTA, razen, če ocena razmerja med koristmi in tveganjem in upravičuje uporabo vorikonazola.
ketokonazol 200 mg dvakrat na dan	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C <sub>min</sub> ↑ 868% ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 111% #darunavir AUC ↑ 42% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 73% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 21% (zaviranje CYP3A)	Pri kombiniranju z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg.
flukonazol posakonazol	Niso preučevali. Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije antimikotikov (zaviranje P-gp) in posakonazol ali flukonazol lahko zvišata koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika.
itakonazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba itakonazola in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in itakonazola. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in/ali klotrimazola. ↑ AUC <sub>24h</sub> darunavirja za 33% (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	Kadar je potrebna sočasna uporaba s klotrimazolom, je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in okrepljenega zdravila PREZISTA, se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z okrepljenim zdravilom PREZISTA, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je kombinacija kolhicina in okrepljenega zdravila PREZISTA kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTIMALARIKI</b>		
artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48, in 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihidroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija okrepljenega zdravila PREZISTA in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.

<b>UČINKOVINE Z DELOVANJEM PROTI MIKOBakterIJAM</b>		
rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar tega lahko vodi v virološko neuspešnost in razvoj rezistence (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva.  Kombinacija rifampicina in okrepljenega zdravila PREZISTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan	rifabutin AUC <sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin C <sub>min</sub> <sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> <sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovki)  Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z zdravili PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetyl rifabutinu je bila zvečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovki) je bila zvečana 1,6-krat, C <sub>max</sub> pa je ostal primerljiv. Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.  Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s 100 mg ritonavira in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.	Pri bolnikih, ki jemljejo kombinacijo zdravila PREZISTA in ritonavirja, je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75% (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in povečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina. Pri zdravljenju tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV, je treba je upoštevati uradne smernice. Glede na varnostni profil kombinacije zdravil PREZISTA/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka zdravil PREZISTA/ritonavir. Na osnovi podatkov pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75% zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.  Sočasna uporaba zdravila PREZISTA s kobicistatom in rifabutinom ni priporočljiva.
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)	Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z okrepljenim zdravilom PREZISTA zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil. Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost.
everolimus		Sočasna uporaba everolimusa in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva.

<b>ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		
tikagrelor	Niso preučevali. Sočasna uporaba z okrepljenim zdravilom PREZISTA lahko pomembno zveča izpostavljenost tikagrelorju.	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in tikagrelorja je kontraindicirana.  Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).
<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
kvetiapin	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapiinom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo.
perfenazin risperidon tioridazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA bo morda treba zmanjšati odmerek teh zdravil.
pimozid sertindol		Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana.
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Kadar ta zdravila uporabljate skupaj z okrepljenim zdravilom PREZISTA je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.

<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
flutikazon budezonid	V kliničnem preskušanju, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazonapomembno zvečale, medtem, ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86% (90% interval zaupanja 82%-89%). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Ti učinki se lahko pojavijo tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo preko P450 3A, npr.: budezonid. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, ki ga predstavljajo sistemski učinki kortikosteroidov. Ob natančnem spremljanju lokalnih in sistemskih učinkov, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ali zamenjavi s kortikosteroidom, ki ni substrat za CYP3A (npr.: beklometazon). V primeru ukinitve glukokortikoidov bo za postopno zmanjševanje odmerka morda potrebno daljše časovno obdobje.
deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemske dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemske danega deksametazona in okrepljenega zdravila PREZISTA je potrebna previdnost.
prednizon	Niso preučevali. Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije prednizona. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in prednizona lahko zveča tveganje za razvoj sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA s kortikosteroidi je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
bosentan	Niso preučevali. Sočasna uporaba bosentana in okrepljenega darunavirja, lahko zveča plazemske koncentracije bosentana. Bosentan pričakovano zniža plazemske koncentracije darunavirja in/ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP3A)	Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati kako bolnik prenaša bosentan.  Sočasna uporaba zdravila PREZISTA s kobicistatom in bosentanom ni priporočljiva.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
telaprevir 750 mg na 8 ur	telaprevir AUC ↓ 35% telaprevir C <sub>min</sub> ↓ 32% telaprevir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunavir AUC <sub>12</sub> ↓ 40% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 40%	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in telaprevirja ni priporočljiva.

boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in boceprevirja ni priporočljiva.
simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔  Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in simeprevirja ni priporočljiva.
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP450)	Med jemanjem okrepljenega zdravila PREZISTA se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> )(glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2-krat # darunavir	Če želite uporabljati atorvastatin in okrepljeno zdravilo PREZISTA, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika, lahko odmerek atorvastatina postopoma zvečate.  Za uporabo s kombinacijo PREZISTA/kobicistat glejte SmPC kobicistata.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in okrepljenega zdravila PREZISTA, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.

rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> na osnovi objavljenih podatkov	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in okrepljenega zdravila PREZISTA, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔	Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus takrolimus  everolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.  Sočasna uporaba everolimusa in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%  Ravno nasprotno je pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA/kobicistat pričakovati zvečanje plazemskih koncentracij metadona (glejte SmPC kobicistata).	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z okrepljenim zdravilom PREZISTA prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Pri dolgotrajnejši sočasni uporabi bo morda potrebno prilagoditi odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenorfina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.



<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
etinilestradiol noretisteron 35 µg/1 mg enkrat na dan	ethinilestradiol AUC ↓ 44% ethinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% ethinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% noretindron AUC ↓ 14% noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% noretindron C <sub>max</sub> ↔	Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in okrepljenega zdravila PREZISTA je treba uporabljati dodatne kontracepcijske metode ali dodatne zaščitne ukrepe. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.
<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)</b>		
Za zdravljenje motenj erekcije: avanafil sildenafil tadalafil vardenafil	V študiji medsebojnih delovanj <sup>#</sup> je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafilu in enkratnega odmerka 25 mg sildenafilu skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.	Kombinacija avanafila in okrepljenega zdravila PREZISTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.
Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije: sildenafil tadalafil	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafilu ali tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafilu ali tadalafilu. (zaviranje CYP3A)	Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), skupaj z okrepljenim zdravilom PREZISTA niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z okrepljenim zdravilom PREZISTA ni priporočljiva.
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
omeprazol 20 mg enkrat na dan	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔	Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.

<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam midazolam (parenteralna oblika) zoldipem	Niso preučevali. Pomirjevala/uspavala se obsežno presnavljajo s CYP3A. Sočasna uporaba z okrepljenim zdravilom PREZISTA lahko povzroči veliko zvišanje koncentracij teh zdravil.  Sočasna uporaba parenteralnega midazolama in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije tega benzodiazepina. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaz kažejo na možnost 3-4 kratnega zvečanja plazemskih koncentracij midazolam.	Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala.  Če je treba okrepljeno zdravilo PREZISTA uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, kar zagotavlja skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.
midazolam (peroralna oblika) triazolam		Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in triazolama oziroma peroralnega triazolama je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

† Učinkovitost in varnost sočasne uporabe zdravila PREZISTA skupaj s 100 mg ritonavirja in drugimi PI (npr. (fos)amprenavir, nelfinavir in tipranavir) pri bolnikih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaze večinoma ni priporočena.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Kadar se odločamo za uporabo protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa okužbe s HIV na novorojenčka, moramo v splošnem upoštevati podatke iz študij na živalih in klinične izkušnje pri nosečnicah.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo na neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo PREZISTA s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja smemo uporabljati med nosečnostjo le, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1.000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke. Zaradi možnosti za prenos okužbe s HIV in možnosti za neželene učinke pri dojenčkih, je treba materam naročiti, naj v nobenem primeru ne dojijo, če jemljejo zdravilo PREZISTA.

##### Plodnost

O učinkih darunavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri dajanju darunavirja podganam ni bilo učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

V kombinaciji s kobicistatom ali z ritonavirjem, zdravilo PREZISTA nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med

zdravljenem s shemami, ki so vključevale zdravilo PREZISTA s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n=2.613 preiskovancev, z izkušnjami s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z zdraviloma PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3% preiskovancev pojavil najmanj en neželen učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost zdravil PREZISTA/rtv 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna, kot varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

V kliničnem preskušanju faze III (GS-US-216-130) s kombinacijo darunavir/kobicistat (N=313 bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili) je imelo 66,5% preiskovancev vsaj en neželen učinek. Povprečno je zdravljenje trajalo 58,4 tedne. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili diareja (28%), navzea (23%) in izpuščaj (16%). Resni neželeni učinki so diabetes melitus, preobčutljivost (na učinkovino), sindrom obnove imunskega odgovora, izpuščaj in bruhanje.

Za podatke o kobicistatu preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

##### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

*Neželeni učinki darunavirja/ritonavirja, opaženi v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
občasni	herpes simplex
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
občasni	trombocitopenija, nevtropenija, anemija,
redki	levkopenija zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora, preobčutljivost (na zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, povišana koncentracija tirotropina v krvi

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
občasni	protin, anoreksija, zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa, hiperglikemija, odpornost na insulin, znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, povišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti
redki	sinkopa, konvulzije, agevizija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtočlavičica
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pektoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni onfarkt, sinusna bradikardija, palpitanje
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezija v ustih, stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
redki	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze,

občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamiltransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim, makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem) , pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgiya, bolečine v udih, osteoporoza, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiaz, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšana ledvična očistek kreatinina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

*Neželeni učinki darunavirja/kobicistata pri odraslih bolnikih*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti	preobčutljivost (na zdravilo)
občasni	vnetni sindrom imunske obnove

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	anoreksija, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nenavadne sanje
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	diareja, navzea
pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu, napihnjen trebuh, dispepsija, flatulenca, zvišane koncentracije encimov trebušne slinavke
občasni	akutni pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	zvišane vrednosti jetrnih encimov
občasni	hepatitis*, citolitični hepatitis*
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo pogosti	izpuščaj (vključno z makularnim, makulopapularnim, eritematoznim, pruritičnim, generaliziranim izpuščajem in alergijskim dermatitisom)
pogosti	angioedem, srbenje, urtikarija
redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi*, Stevens-Johnsonov sindrom*
neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza*
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti	mialgija, osteonekroza*
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	ginekomastija*
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	utrujenost
občasni	astenija
<i>Preiskave</i>	
pogosti	zvišana vrednost kreatinina v krvi

\* v kliničnih preskušanih darunavirja/kobicistata o teh neželenih učinkih niso poročali, vendar so jih opazili pri zdravljenju s kombinacijo darunavir/ritonavir in so pričakovani tudi pri uporabi kombinacije darunavir/kobicistat.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanih se je pojavljal blag do zmeren izpuščaj. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4. V študiji z eno samo skupino preiskovancev, v kateri so preskušali 800 mg darunavirja enkrat na dan v kombinaciji s 150 mg kobicistata enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, je 2,2% bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi izpuščaja.

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja zdravila PREZISTA/ritonavir skupaj z raltegravirjem v primerjavi s shemo odmerjanja, ki je vsebovala samo zdravilo PREZISTA/ritonavir ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca povezan

z zdravilom, je bila podobna. Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let (PYR-patient years) oziroma 2,4; 1,1 in 2,3 na 100 bolnikov let pri izpuščaju, povezanem z zdravilom. Izpuščaji, ki so se pojavljali v kliničnih preskušanjih so bili blagi do zmerni in niso vodili v prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

Pri uporabi zaviralcev proteaz, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Krvavitve pri hemofilikih*

Obstajajo poročila o zvečanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na analizi podatkov o varnosti zdravila po 48 tednih iz treh preskušanj faze II. Ocenili so naslednje populacije bolnikov (glejte poglavje 5.1):

- 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli zdravilo PREZISTA filmsko obložene tablete skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Celokupno je bil varnostni profil zdravila pri teh pediatričnih bolnikih podoben kot v odrasli populaciji.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Med 1.968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila PREZISTA skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3.200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1.600 mg darunavirja v tabletah, v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje zdravila PREZISTA ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila PREZISTA sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Če je indicirano, lahko s sprožanjem bruhanja odstranimo neabsorbirano učinkovino iz telesa.

Kot pomoč pri odstranjevanju neabsorbirane učinkovine lahko uporabimo tudi aktivno oglje. Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemske zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE10.

##### Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}$  M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

##### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi  $EC_{50}$  v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi  $EC_{50}$  od  $< 0,1$  do 4,3 nM.

Te vrednosti  $EC_{50}$  so precej nižje od 50% razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87  $\mu$ M do  $> 100$   $\mu$ M.

##### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna ( $> 3$  leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virus, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z izkušnjami z ART (preskušanje TITAN in združeni podatki preskušanj POWER 1, 2, 3 in DUET 1 in 2) so pokazali, da je bil virološki odziv na zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja zmanjšan, če je bilo ob začetku zdravljenja prisotnih ali so se med zdravljenjem razvile 3 ali več mutacije, povezane z odpornostjo na darunavir (RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V)



Povečevanje stopnje spremembe (FC – fold change) izhodiščne vrednosti EC<sub>50</sub> je bila povezana z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z izhodiščno vrednostjo FC ≤ 10 so občutljivi, izolati s FC > 10 do 40 so manj občutljivi; izolati s FC > 40 so rezistentni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi in so bili na začetku preskušanj občutljivi za tipranavir so v veliki večini primerov ostali občutljivi za tipranavir tudi po zdravljenju.

Najnižjo stopnjo razvoja odpornih HIV virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih ARTEMIS, ODIN in TITAN.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Bolniki, pri katerih nikoli ni bilo odziva	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				
primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMi	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopij/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA seznam

Nizko stopnjo razvoja odpornih HIV-1 virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili s kombinacijo darunavir/kobicistat enkrat na dan skupaj z drugimi ART, in pri bolnikih z izkušnjami z ART brez RAM, ki so prejeli kombinacijo darunavir/kobicistat skupaj z drugimi ART. Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in odpornost za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanju GS-US-216-130.

GS-US-216-130 48. teden		
	Brez izkušenj z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan N=295	Z izkušnjami z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan N=18
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja <sup>a</sup> in podatki o genotipu, ki omogoča razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku zdravljenja, n/N		
primarne (poglavitne) PI mutacije	0/8	1/7
PI RAMi	2/8	1/7
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja <sup>a</sup> in podatki o fenotipu, ki kažejo odpornost na zaviralce proteaz (PI) ob zaključku zdravljenja <sup>c</sup> , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sakvinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Virološki neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot: brez supresije: zmanjšanje koncentracije HIV-1 RNA za  $< 1 \log_{10}$  od izhodišča in  $\geq 50$  kopij/ml po 8 tednih zdravljenja, potrjeno pri naslednjem obisku; povratni učinek: koncentracija HIV-1 RNA  $< 50$  kopij/ml s kasnejšim potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNA na  $\geq 400$  kopij/ml ali s potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNA za  $> 1 \log_{10}$  od najnižje vrednosti; prekinitve s koncentracijo HIV-1 RNA  $\geq 400$  kopij/ml pri zadnjem

<sup>b</sup> po seznamih IAS-USA (International AIDS Society–USA)

<sup>c</sup> v študiji GS-US-216-130 ni bilo na voljo podatkov o izhodiščnem stanju fenotipa

### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3.309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

Pri rezistencah, ki so se pojavile v preskušanju *ARTEMIS*, niso opazili navzkrižne odpornosti z drugimi ZP. V preskušanju GS-US-216-130 pri primerih virološkega neuspeha zdravljenja, niso opazili nazkrižne odpornosti na druge zaviralce proteaze HIV.

### Klinični izidi

Učinek farmakokinetičnega ojačevalca kobicistata na darunavir so ocenili v študiji faze I pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 800 mg darunavirja skupaj s 150 mg kobicistata ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan. Parametri farmakokinetike darunavirja v stanju dinamičnega ravnovesja, okrepljenega s kobicistatom, so bili primerljivi s parametri, pridobljenimi pri okreplitvi z ritonavirjem. Za podatke o kobicistatu preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

### Odrasli bolniki

#### Učinkovitost darunavirja 800 mg enkrat na dan skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan, pri bolnikih brez izkušenj z ART in pri bolnikih z izkušnjami z ART

GS-US-216-130 je odprto preskušanje faze III z eno samo skupino preiskovancev za oceno farmakokinetike, varnosti, prenosljivosti in učinkovitosti darunavirja skupaj s kobicistatom pri 313 odraslih bolnikih z okužbo z virusom HIV-1 (295 bolnikov brez izkušenj z zdravljenjem in 18 že zdravljenih bolnikov). Ti bolniki so prejeli 800 mg darunavirja enkrat na dan skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan skupaj z optimiziranim osnovnim režimom (OBR - Optimised Background Regimen) zdravljenja z dvema aktivnima NRTI po izboru raziskovalca.

Z virusom HIV-1 okuženi bolniki, ki so bili primerni za to študijo, so imeli v izbirnem (screening) postopku genotip brez mutacij, ki bi bile povezane z odpornostjo na darunavir, in koncentracijo HIV-1

RNA v plazmi  $\geq 1000$  kopij/ml. V spodnji preglednici so prikazani rezultati analize učinkovitosti po 48 tednih zdravljenja v študiji GS-US-216-130:

Izidi po 48. tednih	GS-US-216-130		
	Brez izkušenj z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=295	Z izkušnjami z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=18	Vsi bolniki darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=313
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
povprečna logaritemska sprememba koncentracije HIV-1 RNA od izhodišča (log <sub>10</sub> kopij/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> vrednosti pripisane po principu prenosa zadnje meritve naprej (angl. Last Observation Carried Forward)

Učinkovitost zdravila PREZISTA 800 mg enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART

Dokazi o učinkovitosti zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan temeljijo na analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja v randomiziranem, nadzorovanem, odprtem kliničnem preskušanju faze III (ARTEMIS), pri bolnikih okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, v katerem so primerjali kombinaciji PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan in lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (ki so ga dajali z režimom dvakrat na dan ali enkrat na dan). V obeh krakih preskušanja so uporabljali osnovno shemo zdravljenja, ki je bila sestavljena iz 300 mg tenofoviridizoproksil fumarata enkrat na dan in 200 mg emtricitabina enkrat na dan.

Preglednica prikazuje podatke analize učinkovitosti po 48 in 96 tednih preskušanja ARTEMIS:

izidi	ARTEMIS					
	48. teden <sup>a</sup>			96. teden <sup>b</sup>		
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg/ dan N=346	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg /dan N=346	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>c</sup> vsi bolniki	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
z začetno HIV- RNK < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
z začetno HIV- RNK $\geq 100.000$	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
z začetnim št. CD4+ celic < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
z začetnim št. CD4+ celic $\geq 200$	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
mediana sprememba št. CD4+ celic glede na začetno vrednost ( $\times 10^6/l$ ) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

- a podatki na osnovi analiz po 48. tednu  
 b podatki na osnovi analiz po 96. tednu  
 c pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR  
 d na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva  
 e bolnikom, ki niso dokončali preskušanja, je bila pripisana vrednost 0

Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir so neinferiornost virološkega odziva (določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml, pri v naprej določeni meji 12%), dokazali z analizo po 48. tednih tako za populacijo, ki je bila vključena v preskušanje (ITT - Intent-To-Treat), kot tudi za populacijo, ki je preskušanje zaključila, skladno s protokolom (OP - On Protocol). Analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS je to potrdila. Ti rezultati so se ohranili še tudi po 192 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS.

Učinkovitost zdravila PREZISTA 800 mg enkrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1.000 kopij/ml.

Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z  $\geq 2$  NRTIjema.

ODIN			
Izidi	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml <sup>a</sup> Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml)	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100.000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z začetnim št. CD4+ celic ( $\times 10^6/l$ )			
$\geq 100$	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)
S pod-tipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
ostali <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek ( $\times 10^6/l$ ) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

- a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.  
 b Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.  
 c Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF in CRF06\_CPX  
 d razlika povprečnih vrednosti  
 e Pripisane zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri v naprej določeni meji primerljivosti 12%) z režimom

PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri tako ITT, kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK  $\geq 100.000$  kopij/ml ali s številom CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

#### Pediatrični bolniki

*Pediatrični bolniki, brez izkušenj z ART, stari 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg*  
**DIONE** je odprto preskušanje faze III, v katerem so ocenili farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, ki še niso imeli izkušenj z ART, starih od 12 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg. Ti bolniki so prejeli zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj  $1,0 \log_{10}$  glede na začetno vrednost.

DIONE	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir n=12
HIV-1 RNA $< 50$ kopij/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	14
Število celic CD4+ sprememba glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	221
Zmanjšanje kopij v plazmi za $\geq 1.0 \log_{10}$ glede na začetno vrednost	100%

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0.

Za dodatne rezultate kliničnih študij pri bolnikih z izkušnjami z ART, glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete in PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija.

#### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 34 nosečnicah (17 v vsaki skupini) med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 29 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi s kobicistatom ali z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami alfa-1 kislega glikoproteina (AAG) pri bolnikih okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije.

Darunavir se presnavlja predvsem s CYP3A. Kobicistat in ritonavir zavirata CYP3A in tako močno zvišata plazemske koncentracije darunavirja.

Za podatke o farmakokinetičnih lastnostih kobicistata preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

#### Absorpcija

Darunavir se je po peroralni uporabi hitro absorbiral. Darunavir (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) je večinoma dosegel največjo plazemsko koncentracijo v 2,5-4,0 urah.

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37% in se je zvečala na približno 82% v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične okrepitev z ritonavirjem je bil približno 14-kratno zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju darunavirja (v prisotnosti kobicistata in ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete PREZISTA jemati s kobicistatom ali z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

#### Porazdelitev

Darunavir je v približno 95% vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski  $\alpha_1$ -kislilipoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja  $88,1 \pm 59,0$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD). V prisotnosti 100 mg ritonavirja danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na  $131 \pm 49,9$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD).

#### Biotransformacija

*In vitro* eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoencimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo darunavirja označenega s  $^{14}\text{C}$  pri zdravih prostovoljcih, je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

#### Izločanje

Po 400/100 mg odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5% danega odmerka darunavirja- $^{14}\text{C}$ , v blatu pa 13,9%. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2% danega odmerka, v seču pa 7,7%. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Pediatrična populacija

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila, po zaužitju na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerke kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z

ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do <18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih, starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg zdravila PREZISTA/ritonavir enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje zdravila PREZISTA/ritonavir enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje ART in so brez z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

#### *Starejši*

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n=12, starost  $\geq 65$ ) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let omejeni.

#### *Spol*

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8 %) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

#### *Okvara ledvic*

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s  $^{14}C$  označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30-60 ml/min, n=20) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n=8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n=8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55 % (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100 % (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu darunavirju in ritonavirju po vnosu kombinacije zdravil darunavir/ritonavir v odmerku 600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila na splošno manjša med nosečnostjo kot po porodu. Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) darunavir so bili manj zmanjšani med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu zaradi zvečanja nevezane frakcije darunavirja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu.

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti (n=11)<sup>a</sup></b>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti (n=11)</b>	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=11)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.601 ± 1.125	5.111 ± 1.517	6.499 ± 2.411
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	38.950 ± 10.010	43.700 ± 16.400	55.300 ± 27.020
$C_{min}$ , ng/ml <sup>b</sup>	1.980 ± 839,9	2.498 ± 1.193	2.711 ± 2.268

<sup>a</sup> n=10 za  $AUC_{12h}$

<sup>b</sup> brez vrednosti  $C_{min}$  pod LLOQ, n=10 za referenco

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti (n=16)</b>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti (n=14)</b>	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=15)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.988 ± 1.551	5.138 ± 1.243	7.445 ± 1.674
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	61.303 ± 16.232	60.439 ± 14.052	94.529 ± 28.572
$C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>	1.193 ± 509	1.098 ± 609	1.572 ± 1.108

<sup>a</sup> n=12 za obdobje po porodu, n=15 za drugo trimesečje in n=14 za tretje trimesečje

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 28%, 24% oziroma 17% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$  in  $AUC_{12h}$  za 19% oziroma 17% manjše, vrednosti  $C_{min}$  pa za 2% večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 34%, 34% oziroma 32% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 31%, 35% oziroma 50% manjše kot v obdobju po porodu

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni naslednji tarčni organi hematopoetični sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno



zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze obočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih telesc in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1.000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti (AUC - 0,5-kratnik) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob 15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejemale darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevu življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1.000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 leti.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1.000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4-in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so, pri izpostavljenostih enakih ali nižjih kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroze) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
krospovidon  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga tablete

polivinilalkohol (delno hidroliziran)  
makrogol 3350  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
barvilo sončno rumeno FCF (E110)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprozoren, bel, 160 ml vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE), ki vsebuje po 60 tablet in je opremljen z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko.  
En plastični vsebnik v pakiranju.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/06/380/003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 12. februar 2007

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 19. september 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

PREZISTA 600 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg darunavirja (v obliki etanolata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 2,750 mg barvila oranžno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Oranžna ovalna tableta, dolga 21,1 mm, z vtisnjeno oznako "600MG" na eni strani in "TMC" na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

PREZISTA 600 mg tablete se lahko uporabljajo za zagotavljanje ustreznega odmerjanja (glejte poglavje 4.2):

- za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri odraslih bolnikih, ki imajo izkušnje s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART - antiretroviral treatment), vključno s tistimi, ki so prejeli že več različnih vrst zdravljenj
- za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri pediatričnih bolnikih, starih najmanj 3 leta in s telesno maso najmanj 15 kg).

Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebno skrbno upoštevati zgodovino zdravljenja posameznega bolnika in vzorce mutacij, povezanih z različnimi učinkovinami. Izvidi genotipskega in fenotipskega testiranja (če so na voljo) ter zgodovina zdravljenja morajo biti vodilo pri uporabi zdravila PREZISTA.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe s HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez predhodnega posveta z zdravnikom, ne smejo spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### Odmerjanje

Zdravilo PREZISTA je treba vedno dajati peroralno skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja kot zdravilno učinkovino za farmakokinetično okrepitev in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z zdravilom PREZISTA morate zato prebrati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije in se uporablja pri bolnikih, ki tablet zdravila PREZISTA ne morejo pogoltniti (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila PREZISTA peroralna suspenzija).

### *Odrasli z izkušnjami z ART*

Priporočeno je odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, shrano. 600 mg tablete zdravila PREZISTA lahko uporabimo za doseganje priporočenega odmerka 600 mg dvakrat na dan.

Uporaba 75 mg in 150 mg tablet za doseganje priporočenega odmerka je primerna kadar obstaja možnost preobčutljivosti na barvila v 600 mg tabletah ali če jih bolnik ne more pogoltniti.

Pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* ter imajo v plazmi < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate tudi odmerjanje 800 mg darunavirja na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan in hrano (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete).

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

### *Odrasli, ki še nimajo izkušenj z ART*

Priporočila za odmerjanje pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART, so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete.

### *Pediatrični bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg)*

Odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici.

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja<sup>a</sup> pri pediatričnih bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART (starih 3 do 17 let)</b>	
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg do < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan
$\geq 30$ kg do < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan
$\geq 40$ kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

### *Pediatrični bolniki (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg), ki že imajo izkušnje z ART*

Običajno priporočeno odmerjanje je zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, skupaj z ritonavirjem, s hrano.

Bolniki, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)\* in imajo < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi ter število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , lahko uporabljate režim odmerjanja zdravil PREZISTA in ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

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

Priporočeni odmerek zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je določen glede na telesno maso in ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan).

<b>Priporočeni odmerki zdravil PREZISTA in ritonavirja pri otrocih (3 do 17 let), ki že imajo izkušnje z ART</b>		
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>	<b>odmerek (dvakrat na dan s hrano)</b>
$\geq 15$ kg—< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir <sup>a</sup> dvakrat na dan
$\geq 30$ kg—< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir <sup>a</sup> dvakrat na dan

≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir enkrat na dan	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir dvakrat na dan
---------	--	---

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

Pri pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, se priporoča testiranje genotipa HIV. Kadar testiranje genotipa HIV ni mogoče, se pri pediatričnih bolnikih, ki še niso prejeli zaviralcev proteaze HIV, priporoča odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan in pri bolnikih, ki so že prejeli zaviralce proteaze HIV odmerjanje dvakrat na dan.

#### *Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

V primeru, da je bil odmerek zdravila PREZISTA in/ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 6 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila PREZISTA in ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 6 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

Navodilo temelji na 15 urnem razpolovnem času darunavirja v prisotnosti ritonavirja in priporočenem režimu odmerjanja na približno 12 ur.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Podatki, pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi zdravila PREZISTA v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka, vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA pri teh bolnikih. Ni podatkov o farmakokinetiki zdravila PREZISTA pri bolnikih z okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju zveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se zdravila PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Pediatrični bolniki*

Zdravila PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih s telesno maso, manjšo od 15 kg, ker odmerjanja pri tej populaciji ni bilo mogoče določiti pri zadostnem številu bolnikov (glejte poglavje 5.1). Zdravil PREZISTA/ritonavir se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let, zaradi zadržkov glede varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Izpostavljenost darunavirju pri mladostnikih, ki še niso bili zdravljeni z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg in so prejeli 800 mg zdravila PREZISTA enkrat na dan, je bila ugotovljena in določena v enakem terapevtskem obsegu kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800 mg zdravila PREZISTA enkrat na dan.

Ker je zdravilo PREZISTA enkrat na dan registrirano tudi za uporabo pri odraslih bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic ≥ 100 celic x 10<sup>6</sup>/l, velja ta indikacija tudi za zdravljenje otrok z izkušnjami z zdravljenjem, starih 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg.

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

### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka darunavir/ritonavir ni potrebno. Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2).

### Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Kombinacija rifampicina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje s kombinacijo zdravil lopinavir/ritonavir (glejte poglavje 4.5).

Sočasno jemanje z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in učinkovin, pri katerih je očistek v veliki meri odvisen od CYP3A in pri katerih so zvišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenje ogrožujočimi dogodki. Med te učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1)
- amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, sistemski lidokain (antiaritmiki/antianginiki)
- astemizol, terfenadin (antihistaminiki)
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter (zdravila proti protinu) (glejte poglavje 4.5)
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin)
- cisaprid (učinkovine, ki spodbujajo gastrointestinalno motiliteto)
- pimizid, kvetiapin, sertindol (antipsihotiki/nevroleptiki) (glejte poglavje 4.5)
- triazolam, midazolam s peroralnim odmerjanjem (pomirjevala/uspavala) (za opozorila pri peroralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil (zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5))
- simvastatin in lovastatin (zaviralci reduktaze HMG-CoA) (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor (zaviralec agregacije trombocitov) (glejte poglavje 4.5)

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti na darunavir.

Zdravilo PREZISTA se sme uporabljati le v kombinaciji z majhnim odmerkom farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja (glejte poglavje 5.2).

Zvečanje odmerka ritonavirja, nad vrednost priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja in zato ni priporočljivo.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1- kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenje vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1- kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

#### Bolniki z izkušnjami z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) ali imajo v plazmi  $\geq 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja zdravila PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimirano osnovno shemo (OBR) z  $\geq 2$  NRTIji. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila PREZISTA pri pediatričnih bolnikih mlajših od 3 let ali s telesno maso manjšo od 15 kg ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

#### *Nosečnost*

Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, katera lahko dodatno zmanjšajo izpostavljenost darunavirju, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### Starejši

Ker so podatki o uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih starih 65 let ali več omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja ( $n=3.063$ ) se je pri 0,4% bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko ( $< 0,1\%$ ). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom PREZISTA takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem se je izpuščaj pojavljal pogosteje, kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA brez raltegravirja ali raltegravir brez zdravila PREZISTA (glejte poglavje 4.8).

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je potrebna previdnost.

#### *Hepatotoksičnost*

Pri uporabi zdravil PREZISTA se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju zdravila ( $n=3.063$ ) se je hepatitis pojavil pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje PREZISTA/ritonavir. Pri bolnikih z boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C, upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdraviloma PREZISTA/ritonavir je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri



bolnikov, ki imajo pred zdravljenjem zvišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, kar še posebej velja v prvih mesecih zdravljenja z zdraviloma PREZISTA/ritonavir.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdraviloma PREZISTA/ritonavir, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

#### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti zdravila PREZISTA, zato je zdravilo PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano. Zaradi povišanja plazemske koncentracije nevezanega darunavirja, je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zdravilo PREZISTA uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna. Ker se darunavir in ritonavir v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo. Zato pri teh bolnikih posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

##### *Bolniki s hemofilijo*

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

##### *Telesna masa in presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

#### Osteonekroza

Kljub temu, da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, visokim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART - Combination Antiretroviral Therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet če, se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

#### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih z zdravilom PREZISTA in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega. Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je zaradi varnosti potrebno spremljanje. Za podrobnejše podatke o medsebojnih delovanjih z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5.

Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se  $C_{min}$  darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravili PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. Glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 150 mg ali 300 mg tablete (glejte poglavje 4.5).

Tablete PREZISTA vsebujejo barvilo oranžno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteinom (P-gp; glejte poglavji 4.3 in 4.5) so poročali o življenjske ogrožujočih medsebojnih delovanjih zdravil ter smrtnih primerih.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Darunavir in ritonavir sta zaviralca CYP3A, CYP26D in P-gp. Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A in/ali CYP26D ali jih prenaša P-gp, lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost takšnim zdravilom, kar bi lahko zvečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete sočasno uporabljati z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemsko izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (majhna terapevtska širina) (glejte poglavje 4.3).

Celokupni učinek farmakokinetične okrepitev z ritonavirjem je privedel do približno 14-kratnega zvečanja sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Darunavir smete torej uporabljati samo v kombinaciji s farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavje 5.2).

Klinična študija v kateri so uporabljali mešanico zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6 je v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir pokazala zvečanje aktivnosti CYP2C9 in CYP2C19 ter zmanjšanje aktivnosti CYP2D6, kar lahko pripišemo prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6 (flekainid, propafenon, metoprolol), lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (varfarin) in CYP2C19 (metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Kljub temu, da so učinke na CYP2C8 preskušali samo *in vitro*, lahko sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

### Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju/ritonavirju

Darunavir in ritonavir se presnavljata z encimom CYP3A. Pričakovano je, da zdravila, ki inducirajo aktivnost encima CYP3A, zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja in posledično znižajo plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. rifampicin, šentjanževka, lopinavir). Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki inhibirajo encim CYP3A, lahko zmanjša očistek darunavirja in ritonavirja in posledično zveča plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. indinavir, sistemsko dani azoli, kot sta ketokonazol in klotrimazol). Te interakcije so opisane v spodnji preglednici.

### Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili

Interakcije med zdraviloma PREZISTA/ritonavirj in drugimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici (ni podatka je prikazano z "ND"). Smer puščice je za vsak farmakokinetični parameter določena na osnovi 90% intervala zaupanja geometričnega povprečnega razmerja, ki je znotraj ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) ali nad ( $\uparrow$ ) območjem 80-125% spremembe.

Številne študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (označene z # v spodnji preglednici) so bile opravljene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega ali z drugačnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje. Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje varnosti zdravila.

<b>MEDESEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE</b>		
<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)</b>	<b>Priporočila glede sočasne uporabe</b>
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV</b>		
<b>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</b>		
dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 32% dolutegravir $C_{24h}$ 38% dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * *medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z dolutegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
elvitegravir	elvitegravir AUC $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ elvitegravir $C_{max}$ $\leftrightarrow$ darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min}$ 17% darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (600/100 mg dvakrat na dan) uporablja v kombinaciji z elvitegravirjem, mora biti odmerek elvitegravirja 150 mg enkrat na dan.  Farmakokinetike in priporočil za odmerjanje drugih odmerkov darunavirja ali pri odmerjanju kombinacije elvitegravir/kobicistat niso določili. Zato sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (razen 600/100 mg dvakrat na dan) in eltegravirjem, ni priporočljiva. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in z elvitegravirjem ter s kobicistatom, ni priporočljiva
raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in raltegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.

<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in didanozinom se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato, ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po aplikaciji zdravil PREZISTA/ritonavir in hrane.
dizoproksiltenofovirat fumarat 300 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja daje v kombinaciji s tenofovirjem, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo, ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice in abakavirja, ki se nepresnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja.	Kombinacija zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in navedenimi NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirencu, morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem.  Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se C <sub>min</sub> darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in zdravilo PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Zdravilo PREZISTA se, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z <b>200 mg</b> etravirina <b>dvakrat na dan</b> lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% #koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov.

rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.
<b>Zaviralci proteaze (PI) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>†</sup></b>		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan. darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.	Kombinacijo atazanavirja in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov.
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.	Pri uporabi v kombinaciji z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno znižati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.
sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 18% sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%  sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1.000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan	Kombiniranje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo.

<b>Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>†</sup></b>		
<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan</p> <p>lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrat na dan</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup></p> <p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom</p>	<p>Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40%. Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in kombinacijo zdravil lopinavir/ritonavirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<b>ANTAGONISTI CCR5</b>		
<p>maravirok 150 mg dvakrat na dan</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305% maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129% koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.</p>	<p>Pri sočasnem dajanju z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.</p>
<b>ANESTETIKI</b>		
<p>alfentanil</p>	<p>Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.</p>	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.</p>
<b>ANTIARITMIKI</b>		
<p>dizopiramid flekainid meksiletin propafenon</p> <p>amiodaron bepriidil dronedaron lidokain (sistemeski) kinidin ranolazin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo.</p> <p>Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z amiodaronom, bepriidilom, dronedaronom, sistemeskim lidokainom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>digoksin enkratni odmerek 0,4 mg</p>	<p>digoksin AUC ↑ 61% digoksin C<sub>min</sub> ND digoksin C<sub>max</sub> ↑ 29% (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi izaviranja Pgp)</p>	<p>Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki se že zdravijo z darunavir/ritonavirjem, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.</p>

<b>ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Pri kombiniranju z zdravili PREZISTA/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A4 in verjetno tudi Pgp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z zdravilom Prezista skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebna previdnost.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
apiksaban dabigatraneteksilat rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA in navedenih antikoagulantov ni priporočljiva.
varfarin	Niso preučevali. Koncentracije varfarina so lahko spremenjene ob sočasni uporabi darunavirja z ritonavirjem.	Ob sočasni uporabi varfarina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja ( <i>International Normalised Ratio</i> , INR).
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja.	Zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov zdravila PREZISTA/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba zdravila PREZISTA/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmerek, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25% do 50%.

<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
paroksetin 20 mg enkrat na dan  sertralin 50 mg enkrat na dan  amitriptilin dezipramin imipramin nortiptilin trazodon	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% # darunavir C <sub>max</sub> ↔  Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi antidepresivov in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začenjajo zdravljenje z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.  Če je navedene antidepresive treba uporabljati z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek antidepresiva.
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir, lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola (indukcija encimov CYP450).	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja razen, če ocena razmerja med koristmi in tveganjem opravičuje uporabo vorikonazola.
ketokonazol 200 mg dvakrat na dan	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C <sub>min</sub> ↑ 868% ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 111% # darunavir AUC ↑ 42% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 73% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 21% (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg.
posakonazol	Niso preučevali. Zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije antimikotikov (zaviranje P-gp) in posakonazol lahko zviša koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika.
itakonazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba itakonazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja. Ob sočasni uporabi z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko zvečajo tudi plazemske koncentracije itakonazola. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja. ↑ AUC <sub>24h</sub> darunavirja za 33% (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	Kadar je potrebna sočasna uporaba s klotrimazolom, je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika.



<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu.	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z zdravilom PREZISTA, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Bolnikom z ledvično ali jetrno okvaro ne smete predpisati kolhicina v kombinaciji z zdravilom PREZISTA, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja (glejte poglavje 4.4).
<b>ANTIMALARIKI</b>		
artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48, in 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter $C_{min}$ ↔ artemeter $C_{max}$ ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin $C_{min}$ ↔ dihidroartemisinin $C_{max}$ ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin $C_{min}$ ↑ 126% lumefantrin $C_{max}$ ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 13% darunavir $C_{max}$ ↔	Kombinacija zdravil PREZISTA in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
<b>UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterIJAMI</b>		
rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar tega lahko vodi v virološko neuspešnost in razvoj rezistence (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.  Kombinacija rifampicina in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

<p>rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan</p>	<p>rifabutin AUC<sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki)</p> <p>Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z zdravili PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetilirifabutinu je bila zvečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki) je bila zvečana 1,6-krat, C<sub>max</sub> pa je ostal primerljiv. Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.</p> <p>Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s 100 mg ritonavira in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo to kombinacijo je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75% (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in zvečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina.</p> <p>Treba je upoštevati uradne smernice za zdravljenje tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV. Glede na varnostni profil kombinacije zdravil PREZISTA/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka zdravil PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Na osnovi podatkov pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75% zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.</p>
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
<p>dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin</p> <p>everolimus</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil.</p> <p>Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost.</p> <p>Sočasna uporaba everolimusa in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		
<p>tikagrelor</p>	<p>Niso preučevali. Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pomembno zveča izpostavljenost tikagrelorju.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in tikagrelorjem je kontraindicirana.</p> <p>Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).</p>

<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
kvetiapin	Darunavir zavira CYP3A, zato je pričakovati zvišanje koncentracije antipsihotikov/nevroleptikov.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kvetiapiinom je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapiinom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo.
risperidon tioridazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda treba zmanjšati odmerek teh zdravil.
pimozid sertindol		Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana.
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo zvišanje plazemskih koncentracij zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A)	Kadar ta zdravila dajete skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
flutikazon budezonid	V kliničnem preskušanju, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazonapomembno zvečale, medtem, ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86% (90% interval zaupanja 82%-89%). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Ti učinki se lahko pojavijo tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo preko P450 3A, npr.: budezonid. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, ki ga predstavljajo sistemski učinki kortikosteroidov. Ob natančnem spremljanju lokalnih in sistemskih učinkov, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ali zamenjavi s kortikosteroidom, ki ni substrat za CYP3A (npr.: beklometazon). V primeru ukinitve glukokortikoidov bo za postopno zmanjševanje odmerka morda potrebno daljše časovno obdobje.

deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemsko dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemske danega deksametazona in zdravila PREZISTA ter ritonavirja v majhnem odmerku je potrebna previdnost.
prednizon	Niso preučevali. Darunavir lahko zviša plazemske koncentracije prednizona. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in prednizonom lahko zveča tveganje za razvoj sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kortikosteroidi je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
bosentan	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi bosentana in darunavirja, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zvišajo plazemske koncentracije bosentana.	Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati kako bolnik prenaša bosentan.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
telaprevir 750 mg na 8 ur	telaprevir AUC ↓ 35% telaprevir C <sub>min</sub> ↓ 32% telaprevir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunavir AUC <sub>12</sub> ↓ 40% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 40%	Sočasno dajanje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in telaprevirja ni priporočljivo.
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Sočasno uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in boceprevirja ni priporočljiva.
simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔  Odmerek simprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simprevirja.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s simprevirjem, ni priporočljiva.

<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja in ritonavirja. (induciranje CYP450)	Med jemanjem zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> )(glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z darunavirjem v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin $C_{min}$ ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin $C_{max}$ ↑ ≈2-krat # darunavir	Če želite uporabljati atorvastatin in zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika, lahko odmerek atorvastatina postopoma zvišate.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravastatin $C_{min}$ ND pravastatin $C_{max}$ ↑ 63% <sup>†</sup> Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatin $C_{max}$ ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> na osnovi objavljenih podatkov	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↔ #darunavir $C_{max}$ ↔	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.

<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus takrolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.
everolimus	(zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba everolimusa in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in zdravila PREZISTA v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Zaradi indukcije metabolizma z ritonavirjem, bo pri dolgotrajnejši sočasni uporabi morda potrebno zvečati odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg-16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenorfina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA/ritonavir verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.
<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACEPATIVI</b>		
etinilestradiol noretisteron 35 µg/1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44% etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% noretindron AUC ↓ 14% noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% noretindron C <sub>max</sub> ↔	Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja je treba uporabljati dodatne kontracepcijske metode ali dodatne zaščitne ukrepe. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.

<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)</b>		
<p>Za zdravljenje motenj erekcije:</p> <p>avanafil sildenafil tadalafil vardenafil</p>	<p>V študiji medsebojnih delovanj<sup>#</sup> je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafilu in enkratnega odmerka 25 mg sildenafilu skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.</p>	<p>Kombinacija avanafila in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.</p>
<p>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</p> <p>sildenafil tadalafil</p>	<p>Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafilu ali tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafilu ali tadalafilu.</p>	<p>Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), skupaj z zdravilom PREZISTA v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in sildenafilom za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Sočasna uporaba tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<p>omeprazol 20 mg enkrat na dan</p>	<p><sup>#</sup>darunavir AUC ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.</p>

<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam triazolam zoldipem	Niso preučevali. Pomirjevala/uspavala se obsežno presnavljajo s CYP3A. Sočasna uporaba s kombinacijo PREZISTA/ritonavir lahko povzroči veliko zvišanje koncentracij teh zdravil.	Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in triazolama je kontraindicirana
midazolam	Na osnovi podatkov drugih zaviralcev CYP3A se pričakuje pomembno zvišanje plazemskih koncentracij peroralnega midazolama, kadar se uporablja v kombinaciji z zdravilom PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in peroralnega midazolama (glejte poglavje 4.3) je kontraindicirana. Pri uporabi zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in parenteralnega midazolama pa je priporočljiva previdnost.
	Sočasna uporaba parenteralnega midazolama in zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije tega benzodiazepina. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaze kažejo na možnost 3-4 kratnega zvečanja plazemskih koncentracij midazolama.	Če je treba zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, kar zagotavlja skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.

† Učinkovitost in varnost sočasne uporabe zdravila PREZISTA skupaj s 100 mg ritonavirja in drugimi PI (npr. (fos)amprenavir, nelfinavir in tipranavir) pri bolnikih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaze večinoma ni priporočena.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Kadar se odločamo za uporabo protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa okužbe s HIV na novorojenčka, moramo v splošnem upoštevati podatke iz študij na živalih in klinične izkušnje pri nosečnicah.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo na neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo PREZISTA s cobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja smemo uporabljati med nosečnostjo le, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1.000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke. Zaradi možnosti za prenos okužbe s HIV in možnosti za neželene učinke pri dojenčkih, je treba materam naročiti, naj v nobenem primeru ne dojijo, če jemljejo zdravilo PREZISTA.



### Plodnost

O učinkih darunavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri dajanju darunavirja podganam ni bilo učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

V kombinaciji z ritonavirjem, zdravilo PREZISTA nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med zdravljenjem s shemami, ki so vključevale zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n=2.613 preiskovancev, z izkušnjami s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z zdraviloma PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3% preiskovancev pojavil najmanj en neželeni učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna, kot varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### *Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
občasni	herpes simplex
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
občasni	trombocitopenija, nevtropenija, anemija,
redki	levkopenija zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora, preobčutljivost (na zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, povišana koncentracija tirotropina v krvi

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
občasni	protin, anoreksija, zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa, hiperglikemija, odpornost na insulin, znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, povišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti
redki	sinkopa, konvulzije, agevizija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtoглаvica
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pektoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni onfarkt, sinusna bradikardija, palpitanje
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezija v ustih, stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
redki	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze,

občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamyltransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim, makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem), pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgijska bolečina v udih, osteoporoza, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiaz, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšana ledvična očistek kreatinina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanjih se je pojavljal izpuščaj, ki je bil blage do zmerne jakosti. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4.

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja zdravila PREZISTA skupaj z raltegravirjem v primerjavi s shemo odmerjanja, ki je vsebovala samo zdravilo PREZISTA ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalce povezan z zdravilom, je bila podobna.

Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let (PYR-patient years) oziroma 2,4; 1,1 in 2,3 na 100 bolnikov let pri izpuščaju, povezanem z zdravilom. Izpuščaji, ki so se pojavljali v kliničnih preskušanjih so bili blagi do zmerni in niso vodili v prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

Pri uporabi zaviralcev proteaz, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Krvavitve pri hemofilikih*

Obstajajo poročila o zvečanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na analizi podatkov o varnosti zdravila po 48 tednih iz treh preskušanj faze II. Ocenili so naslednje populacije bolnikov (glejte poglavje 5.1):

- 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli zdravilo PREZISTA filmsko obložene tablete skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Celokupno je bil varnostni profil zdravila pri teh pediatričnih bolnikih podoben kot v odrasli populaciji.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Med 1.968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3.200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1.600 mg darunavirja v tabletah, v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje zdravila PREZISTA ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila PREZISTA sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Če je indicirano, lahko s sprožanjem bruhanja odstranimo neabsorbirano učinkovino iz telesa.

Kot pomoč pri odstranjevanju neabsorbirane učinkovine lahko uporabimo tudi aktivno oglje. Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemske zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE10.

##### Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}$  M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

##### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi  $EC_{50}$  v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi  $EC_{50}$  od  $< 0,1$  do 4,3 nM.

Te vrednosti  $EC_{50}$  so precej nižje od 50% razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87  $\mu$ M do  $> 100$   $\mu$ M.

##### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna ( $> 3$  leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virusi, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z izkušnjami z ART (preskušanje TITAN in združeni podatki preskušanj POWER 1, 2, 3 in DUET 1 in 2) so pokazali, da je bil virološki odziv na zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja zmanjšan, če je bilo ob začetku zdravljenja prisotnih ali so se med zdravljenjem razvile 3 ali več mutacije, povezane z odpornostjo na darunavir (RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V)

Povečevanje stopnje spremembe (FC – fold change) izhodiščne vrednosti EC<sub>50</sub> je bila povezana z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z izhodiščno vrednostjo FC ≤ 10 so občutljivi, izolati s FC > 10 do 40 so manj občutljivi; izolati s FC > 40 so rezistentni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi in so bili na začetku preskušanj občutljivi za tipranavir so v veliki večini primerov ostali občutljivi za tipranavir tudi po zdravljenju.

Najnižjo stopnjo razvoja odpornih HIV virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Bolniki, pri katerih nikoli ni bilo odziva	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				
primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMi	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopij/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA sezname

### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3.309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

Pri rezistencah, ki so se pojavile v preskušanju ARTEMIS, niso opazili navzkrižne odpornosti z drugimi ZP.

### Klinični izidi

#### Odrasli bolniki

Rezultati, kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete ali 100 mg/ml peroralna suspenzija.

Učinkovitost zdravila PREZISTA 600 mg dvakrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART

Dokazi o učinkovitosti zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), pri bolnikih z izkušnjami z ART, temeljijo na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja v kliničnem preskušanju faze III (preskušanje TITAN) pri bolnikih, bolnikih z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja, na analizi podatkov po 48 tednih preskušanja faze III (ODIN) pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAMov ter na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja iz kliničnih preskušanj faze IIb (preskušanja POWER 1, in 2) pri bolnikih z izkušnjami z ART z visoko stopnjo odpornosti za PI.

**TITAN** je randomizirano, nadzorovano, odprto preskušanje faze III. V njem primerjajo kombinacijo zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) s kombinacijo učinkovin lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrat na dan) pri odraslih bolnikih okuženih s HIV-1 z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja. V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR), ki je vsebovala najmanj 2 protiretrovirusni zdravili (NRTI z ali brez NNRTI).

V preglednici so prikazani podatki analize učinkovitosti po 48 tednih iz preskušanja TITAN.

TITAN			
Izid	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan + OBR N=297	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
mediana sprememba števila CD4+ celic od začetka (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Po 48 tednih zdravljenja z zdraviloma PREZISTA/ritonavir so inferiornost virološkega odziva, ki je določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 400 kopij/ml in < 50 kopij, dokazali (pri predhodno določeni 12% meji primerljivosti) tako za ITT, kot tudi za OP populacijo bolnikov. Te rezultate je potrdila analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju TITAN. < 50 kopij/ml HIV-1 RNK je imelo 60,4% bolnikov v kraku študije z zdraviloma PREZISTA/ritonavir, v primerjavi s 55,2% v kraku študije z zdraviloma lopinavir/ritonavir [razlika: 5,2%, 95 IZ (-2,8–13,1)].

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1.000 kopij/ml.

Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z  $\geq 2$  NRTIjema.

ODIN			
<i>Izidi</i>	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup> Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml) < 100.000	72,1% (212)	70,9% (210)	1.2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
≥ 100.000 Z začetnim št. CD4+ celic (x 10 <sup>6</sup> /l)	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
< 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
S pod-tipom HIV-1	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
ostali <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

<sup>c</sup> Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF in CRF06\_CPX

<sup>d</sup> razlika povprečnih vrednosti

<sup>e</sup> Pripis zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri v naprej določeni meji primerljivosti 12%) z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri tako ITT, kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopij/ml ali s številom CD4+ celic < 100 celic x 10<sup>6</sup>/l (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

**POWER 1** in **POWER 2** sta randomizirani, nadzorovani preskušanja v katerih so zdravljenje z zdravilom PREZISTA, skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) primerjali s kontrolno skupino, v kateri so bolniki prejeli shemo s PIji po izbiri raziskovalca, pri bolnikih, pri katerih je bil pred tem najmanj 1 režim s PI neuspešen. V obeh preskušanjih so uporabljali shemo OBR, ki je vsebovala najmanj 2 NRTI, z ali brez enfuvirtida (ENF).

Spodnja preglednica kaže podatke analize o učinkovitosti po 48-tednih in 96-tednih iz zbranih izsledkov preskušanj POWER 1 in POWER 2.



Združeni podatki preskušanj POWER 1 in POWER 2						
Izidi	48 tednov			96 tednov		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju
HIV RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Število celic CD4+ - povprečna sprememba glede na začetne vrednosti (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Pripisano: prenos zadnjega opažanja.

<sup>c</sup> 95% intervali zaupanja.

Analize podatkov v 96 tednih zdravljenja preskušanj POWER so pokazale na konstantno antiretrovirusno učinkovitost in imunološko korist. Med 59 bolniki, ki so odgovorili s popolno virusno supresijo (< 50 kopij/ml) v 48. tednu, jih je 47 (80% odzivnih v 48. tednu) ostalo odzivnih ob 96. tednu.

#### Začetni genotip ali fenotip in virološki izid

Začetni genotip in FC darunavirja (stopnja spremembe občutljivosti glede na referenco) sta dejavnika, ki nakazujeta virološki izid.

*Delež (%) bolnikov z odzivom (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) na zdravilo PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) glede na genotip ob začetku zdravljenja<sup>a</sup> in FC darunavirja ob začetku zdravljenja ter po uporabi enfuvirtida (ENF): Kot obravnavano v analizi preskušanj POWER in DUET.*

odziv (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) %, n/N	Št. mutacij ob začetku zdravljenja <sup>a</sup>				DRV FC ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>			
	<b>vsi razponi</b>	<b>0-2</b>	<b>3</b>	<b>≥ 4</b>	<b>vsi razponi</b>	<b>≤ 10</b>	<b>10-40</b>	<b>&gt; 40</b>
vsi bolniki	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
bolniki, ki so prvič jemali ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Število mutacij s seznama mutacij, ki so povezane z zmanjšanim odzivom na zdravilo PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V ali L89V)

<sup>b</sup> m spremembe EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> "bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF" so bolniki, ki še niso jemali ENF ali pa so ga uporabljali, vendar ne prvič

<sup>d</sup> "bolniki, ki so prvič jemali ENF" so bolniki, ki so v preskušanju prvič uporabili ENF

#### Pediatrični bolniki

Za rezultate kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let, glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 400 mg in 800 mg tablete in PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija.

#### Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 6 do < 18 let in s telesno maso najmanj 20 kg

**DELPHI** je odprto preskušanje faze II, v katerem so ocenjevali farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 80 s

HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov (starih 6 do 17 let in telesno maso najmanj 20 kg), ki so že imeli izkušnje z ART. Ti bolniki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (priporočila za odmerjanje glede na telesno maso so navedena v poglavju 4.2). Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj  $1,0 \log_{10}$  glede na začetno vrednost.

V študiji so bolniki, pri katerih je obstajalo tveganje, da prekinejo zdravljenje zaradi slabega okusa peroralne raztopine ritonavirja, lahko prešli na jemanje kapsul. Od 44 bolnikov, ki so jemali peroralno raztopino ritonavirja, jih je 27 prešlo na jemanje 100 mg kapsul. Pri čemer so, brez opaženih sprememb v varnosti, presegli na osnovi telesne mase določeni priporočeni odmerek ritonavirja.

DELPHI	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir N=80
koncentracija HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
povprečna vrednost spremembe števila CD4+ celic glede na vrednost ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0.

Glede na vrednosti izračunane s TLOVR algoritmom je bilo zdravljenje pri 24 (30,0%) bolnikov virološko neuspešno. Od teh je pri 17 (21,3%) prišlo do ponovnega poslabšanja, pri 7 (8,8%) pa ni bilo odziva na zdravljenje.

#### Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 3 leta do < 6 let

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravil PREZISTA/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki že imajo izkušnje z ART, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg, so ocenili v odprtem preskušanje faze II, **ARIEL**. Bolniki so prejeli odmerek dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Bolniki s telesno maso 10 kg do < 15 kg so prejeli darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrat na dan, bolniki s telesno maso 15 kg do < 20 kg pa darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrat na dan. Po 48 tednih so potrdili virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s potrjeno plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri 16 pediatričnih bolnikov s telesno maso 15 kg do < 20 kg in pri 5 pediatričnih bolnikov s telesno maso 10 kg do < 15 kg pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir v kombinaciji drugimi protiretrovirusnimi zdravili (za priporočila za odmerjanje glede na telesno maso glejte poglavje 4.2).

ARIEL		
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg n=5	15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	4	4
Št celic CD4+ povprečna sprememba glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Podatki o učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manjšo od 15 kg so omejeni, zato pri njih ne moremo podati priporočil za odmerjanje.

#### Nosečnost in obdobje po porodu

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 34 nosečnicah (17 v vsaki skupini) med

drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 29 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami  $\alpha_1$ -kisllega glikoproteina (AAG) pri bolnikih okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije.

Darunavir se presnavlja predvsem s CYP3A. Ritonavir zavira CYP3A in tako močno zveča plazemske koncentracije darunavirja.

### Absorpcija

Darunavir se je po peroralni uporabi hitro absorbiral. Darunavir (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) je večinoma dosegel največjo plazemsko koncentracijo v 2,5-4,0 urah.

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37% in se je zvečala na približno 82% v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je bil približno 14-kratno zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju darunavirja (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost za kar 30% manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete PREZISTA jemati z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

### Porazdelitev

Darunavir je v približno 95 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski  $\alpha_1$ -kislgi glikoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja  $88,1 \pm 59,0$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD). V prisotnosti 100 mg ritonavirja danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na  $131 \pm 49,9$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD).

### Biotransformacija

*In vitro* eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoenzimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo darunavirja označenega s  $^{14}\text{C}$  pri zdravih prostovoljcih, je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

### Izločanje

Po 400/100 mg odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5 % danega odmerka darunavirja- $^{14}\text{C}$ , v blatu pa 13,9 %. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2 % danega odmerka, v seču pa 7,7 %. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

## Posebne skupine bolnikov

### *Pediatrična populacija*

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila, po zaužitju na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do <18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih, starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg zdravila PREZISTA/ritonavir enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje ART in so brez z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

### *Starejši*

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n=12, starost  $\geq 65$ ) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let omejeni.

### *Spol*

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8 %) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

### *Okvara ledvic*

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s  $^{14}C$  označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30-60 ml/min, n=20) (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

### Okvara jeter

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n=8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n=8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55 % (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100 % (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu darunavirju in ritonavirju po vnosu kombinacije zdravil darunavir/ritonavir v odmerku 600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila na splošno manjša med nosečnostjo kot po porodu. Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) darunavir so bili manj zmanjšani med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu zaradi zvečanja nevezane frakcije darunavirja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu.

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=11) <sup>a</sup>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=11)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=11)
$C_{max}$ , ng/ml	4.601 ± 1.125	5.111 ± 1.517	6.499 ± 2.411
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	38.950 ± 10.010	43.700 ± 16.400	55.300 ± 27.020
$C_{min}$ , ng/ml <sup>b</sup>	1.980 ± 839,9	2.498 ± 1.193	2.711 ± 2.268

<sup>a</sup> n=10 za  $AUC_{12h}$

<sup>b</sup> brez vrednosti  $C_{min}$  pod LLOQ, n=10 za referenco

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=16)	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=14)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=15)
$C_{max}$ , ng/ml	4.988 ± 1.551	5.138 ± 1.243	7.445 ± 1.674
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	61.303 ± 16.232	60.439 ± 14.052	94.529 ± 28.572
$C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>	1.193 ± 509	1.098 ± 609	1.572 ± 1.108

<sup>a</sup> n=12 za obdobje po porodu, n=15 za drugo trimesečje in n=14 za tretje trimesečje

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 28%, 24% oziroma 17% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$  in  $AUC_{12h}$  za 19% oziroma 17% manjše, vrednosti  $C_{min}$  pa za 2% večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 34%, 34% oziroma 32% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 31%, 35% oziroma 50% manjše kot v obdobju po porodu

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni naslednji tarčni organi hematopoetični sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze otočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih telesc in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1.000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti (AUC - 0,5-kratnik) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob 15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejele darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevu življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1.000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 leti.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1.000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti

darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4-in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so, pri izpostavljenostih enakih ali nižjih kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroze) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
krospovidon  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga tablete

polivinilalkohol (delno hidroliziran)  
makrogol 3350  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
barvilo sončno rumeno FCF (E110)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprozoren, bel, 160 ml vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE), ki vsebuje po 60 tablet in je opremljen z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko.  
En plastični vsebnik v pakiranju.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/06/380/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 12. februar 2007

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 19. september 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. IME ZDRAVILA

PREZISTA 800 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Temno rdeča ovalna tableta, dolga 20,0 mm, z vtisnjeno oznako "800" na eni strani in "T" na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Zdravilo PREZISTA je v kombinaciji s kobicistatom in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) (glejte poglavje 4.2).

PREZISTA 800 mg tablete se lahko uporabljajo za zagotavljanje ustreznega odmerjanja za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več in s telesno maso najmanj 40 kg:

- ki nimajo izkušenj s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART - antiretroviral treatment) (glejte poglavje 4.2).
- z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK  $< 100,000$  kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ . Pri odločanju za uvedbo zdravljenja z zdravilom PREZISTA pri bolnikih z izkušnjami z ART je treba upoštevati rezultate testiranja genotipa (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe s HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez predhodnega posveta z zdravnikom, ne smejo spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

Profil medsebojnega delovanja darunavirja je odvisen od tega ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat. Darunavir ima zato lahko različne kontraindikacije in priporočila za sočasno uporabo z drugimi zdravili, odvisno od tega ali je okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

#### Odmerjanje

Zdravilo PREZISTA je treba vedno dajati peroralno skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja kot zdravilnima učinkovinama za farmakokinetično okrepitev in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z zdravilom PREZISTA morate zato prebrati tudi

Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat ali ritonavir. Kobicistat ni indiciran za uporabo dvakrat na dan ali za uporabo pri pediatrični populaciji.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije in se uporablja pri bolnikih, ki tablet zdravila PREZISTA ne morejo pogoltniti (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila PREZISTA peroralna suspenzija).

#### *Odrasli bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART*

Priporočeni režim odmerjanja zdravila PREZISTA je 800 mg enkrat na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. PREZISTA 800 mg tablete lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg.

#### *Odrasli bolniki, ki imajo izkušnje z ART*

Priporočena sta režima odmerjanja:

- pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM)\*, in imajo v plazmi  $< 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.1), lahko uporabljate odmerjanje 800 mg darunavirja na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. PREZISTA 800 mg tablete lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg.
- Pri vseh drugih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ni rezultatov testiranja genotipa je priporočeno odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, s hrano. Glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija in PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete.

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

#### *Pediatrični bolniki, ki nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)*

Priporočeno je odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 100mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. Odmerka kobicistata za uporabo z zdravilom PREZISTA pri otrocih, mlajših od 18 let niso določili.

#### *Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)*

Odmerka kobicistata za uporabo z zdravilom PREZISTA pri otrocih, mlajših od 18 let niso določili. Priporočeno je odmerjanje:

- pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAM\*, in imajo v plazmi  $< 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.1), lahko uporabljate odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. PREZISTA 800 mg tablete lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg.
- Pri vseh drugih bolnikih z izkušnjami z ART ali pri bolnikih, pri katerih ni rezultatov testiranja genotipa je priporočeno odmerjanje opisano v Povzetkih glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija, PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete.

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

#### *Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

Če je bil enkrat dnevni odmerek zdravila PREZISTA/ in/ ali kobicistata ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 12 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila PREZISTA in kobicistata ali ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 12 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

To navodilo je temelji na razpolovnem času darunavirja v prisotnosti kobicistata ali ritonavirja in priporočenem režimu odmerjanja na približno 24 ur.

#### Posebne populacije bolnikov

##### *Starejši*

Podatki, pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi zdravila PREZISTA v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka, vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA pri teh bolnikih. Ni podatkov o farmakokinetiki zdravila PREZISTA pri bolnikih z okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju zveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se zdravila PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka zdravil darunavir/ritonavir ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, kobicistata niso preučevali, zato priporočil za uporabo zdravil darunavir/kobicistat pri teh bolnikih ni mogoče podati.

Kobicistat zavira tubularno sekrecijo kreatinina in lahko povzroči zmerno zvišanje serumskega kreatinina ter zmerno zmanjšanje očistka kreatinina. Zato je uporaba očistka kreatinina za oceno obsega izločanja preko ledvic lahko zavajajoča. Kobicistata kot farmakokinetičnega ojačevalca darunavirja se ne sme uvesti bolnikom z očistkom kreatinina manj kot 70 ml/min, če je treba za eno ali več sočasno danih učinkovin odmerke prilagajati na osnovi očistka kreatinina (npr. emtricitabin, lamivudin, dizoproksiltenofovirat fumarat ali adefovirdipivoksilat).

Za podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

### *Pediatrična populacija*

Zdravila PREZISTA se pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let ali s telesno maso, manjšo od 15 kg ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

### *Pediatrični bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART (stari manj kot 3 let ali s telesno maso, manjšo od 15 kg)*

Pri tej populaciji priporočil za odmerjanje ne moremo podati.

### *Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)*

Izpostavljenost darunavirju pri mladostnikih, ki še niso bili zdravljeni z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg in so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan, je bila ugotovljena in določena v enakem terapevtskem obsegu kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan.

Ker je zdravilo PREZISTA/ritonavir 800/100 mg je registrirano tudi za uporabo pri odraslih bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ , velja ta indikacija tudi za zdravljenje otrok z izkušnjami z zdravljenjem, starih 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg. Odmerka darunavirja za uporabo s kobicistatom pri tej populaciji niso določili.

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

Navodila za odmerjanje pri otrocih so navedena v Povzetkih glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg tablete in 100 mg/ml peroralni suspenziji.

Zdravil PREZISTA se ne sme uporabljati pri otrocih s telesno maso manjšo od 15 kg, ker odmerjanja pri tej populaciji ni bilo mogoče določiti pri zadostnem številu bolnikov.

Zdravil PREZISTA se ne sme uporabljati pri otrocih, ki so mlajši od 3let, zaradi zadržkov glede varnosti.

### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka darunavir/ritonavir ni potrebno.

Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2).

### Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo zdravilo PREZISTA skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Sočasno zdravljenje s katerim koli od naslednjih zdravil je kontraindicirano zaradi pričakovanega znižanja plazemskih koncentracij darunavirja, ritonavirja in kobicistata ter možne izgube terapevtskega učinka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom:

- Kombinacija zdravil lopinavir/ritonavir (glejte poglavje 4.5).
- Močni induktorji CYP3A: rifampicin in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Pri sočasnem dajanju je pričakovati znižanje plazemske koncentracije darunavirja, ritonavirja in kobicistata, kar lahko vodi v izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir okrepljen s kobicistatom (ne velja za darunavir okrepljen z ritonavirjem):

- Darunavir okrepljen s kobicistatom je bolj občutljiv za indukcijo s CYP3A kot darunavir okrepljen z ritonavirjem. Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A je kontraindicirana, ker lahko le ti zmanjšajo izpostavljenost kobicistatu in darunavirju in povzročijo izgubo terapevtskega učinka. Močni induktorji CYP3A vključujejo npr. karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom zavira izločanje zdravilnih učinkovin, pri katerih je očistek v veliki meri odvisen od CYP3A, kar povzroči zvečano izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom. Zato je sočasna uporaba zdravil, pri katerih so zvišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenje ogrožujočimi dogodki, kontraindicirana (velja za darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom). Med te zdravilne učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1)
- amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, sistemski lidokain (antiaritmiki/antianginiki)
- astemizol, terfenadin (antihistaminiki)
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter (zdravila proti protinu) (glejte poglavje 4.5)
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin)
- cisaprid (učinkovine, ki spodbujajo gastrointestinalno motiliteto)
- pimoqid, kvetiapin, sertindol (antipsihotiki/nevroleptiki) (glejte poglavje 4.5)
- triazolam, midazolam s peroralnim odmerjanjem (pomirjevala/uspavala) (za opozorila pri peroralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil (zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5))
- simvastatin in lovastatin (zaviralci reduktaze HMG-CoA) (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor (zaviralec agregacije trombocitov) (glejte poglavje 4.5)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti na darunavir.

Zdravilo PREZISTA se mora vedno uporabljati peroralno s farmakokinetičnima ojačevalcema, s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.2). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom PREZISTA morate prebrati Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat oziroma ritonavir.

Zvečanje odmerka ritonavirja, nad vrednost priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja. Odmerka kobicistata ali ritonavirja ni priporočljivo spreminjati.

Zdravilo PREZISTA se sme uporabljati le v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja kot sredstva za farmakokinetično okrepitev (glejte poglavje 5.2).

Zvečanje odmerka ritonavirja, nad vrednost priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja in zato ni priporočljivo.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1- kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenje vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1- kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

#### Bolniki z izkušnjami z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) ali imajo v plazmi  $\geq 100.000$  kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja zdravila PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimirano osnovno shemo (OBR) z  $\geq 2$  NRTIji. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila PREZISTA pri pediatričnih bolnikih mlajših od 3 let ali s telesno maso manjšo od 15 kg ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.3).

#### *Nosečnost*

Zdravilo Prezista se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, katera lahko dodatno zmanjšajo izpostavljenost darunavirju, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### Starejši

Ker so podatki o uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih starih 65 let ali več omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja ( $n=3.063$ ) se je pri 0,4% bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko ( $< 0,1\%$ ). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom PREZISTA takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepah, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki so prejeli režime PREZISTA/ritonavir + raltegravir se je izpuščaj pojavljal pogosteje, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli režim PREZISTA/ritonavir brez raltegravirja ali raltegravir brez zdravila PREZISTA (glejte poglavje 4.8).

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi zdravila PREZISTA pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je potrebna previdnost.

#### Hepatotoksičnost

Pri uporabi zdravila PREZISTA se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju zdravil darunavir/ritonavir (n=3.063) se je hepatitis pojavil pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje PREZISTA/ritonavir. Pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C, upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem zvišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, kar še posebej velja v prvih mesecih zdravljenja z zdravilom PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

#### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti zdravila PREZISTA, zato je zdravilo PREZISTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano. Zaradi zvišanja plazemske koncentracije nevezanega darunavirja, je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zdravilo PREZISTA uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerjanja kombinacije zdravil darunavir/ritonavir niso potrebna. Ker se darunavir in ritonavir v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo. Zato pri teh bolnikih posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Kobicistata niso preučevali pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato priporočil za uporabo kombinacije darunavir/kobicistat pri teh bolnikih ni mogoče podati (glejte poglavje 4.2).

Kobicistat zavira tubularno sekrecijo kreatinina in s tem zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina. To je treba upoštevati, če se darunavir v kombinaciji s kobicistatom odmerja bolnikom, pri katerih se ocenjeni očistek kreatinina uporablja pri prilagajanju odmerjanja sočasno uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.2 in Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat).

Zaenkrat ni na voljo zadosti podatkov, da bi lahko ugotovili, ali je sočasna uporaba dizoproksiltenofovirat fumarata in kobicistata povezana z večjim tveganjem za ledvične neželene učinke kot režimi, ki vključujejo dizoproksiltenofovirat fumarat brez kobicistata.

### Bolniki s hemofilijo

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

### Osteonekroza

Kljub temu, da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, visokim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART - Combination Antiretroviral Therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet če, se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih z zdravilom PREZISTA in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

#### *Farmakokinetični ojačevalci in sočasna zdravila*

Darunavir ima različen profil medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki je odvisen od tega ali je učinkovina okrepljena z ritonavirjem ali s kobicistatom:

- Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv za indukcijo s CYP3A: sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat in močnih induktorjev CYP3A je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3); sočasna uporaba s šibkimi ali zmernimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir in darunavir/kobicistat z učinkovinami lopinavir/ritonavir, rifampicin in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
- Za razliko od darunavirja kobicistat nima induksijskega učinka na encime ali prenašalce proteinov (glejte poglavje 4.5). Pri zamenjavi farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja s kobicistatom je prva dva tedna zdravljenja s kombinacijo učinkovin darunavir/kobicistat potrebna previdnost, še posebno, če so bili odmerki katerega koli sočasno uporabljenega zdravila med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega ojačevalca titrirani ali prilagojeni. V takšnih primerih bo morda potrebno prilagoditi odmerek sočasno uporabljenega zdravila.

Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se  $C_{min}$  darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravili PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. Glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteinom (P-gp; glejte poglavji 4.3 in 4.5) so poročali o življenju ogrožujočih medsebojnih delovanjih zdravil ter smrtnih primerih.

Zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija vsebuje natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), ki lahko povzroči alergijske reakcije (reakcija je lahko zapoznela).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcije darunavirja se razlikujejo in so odvisne od tega ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat, zato so tudi priporočila za sočasno uporabo darunavirja z drugimi zdravili lahko različna, odvisno od tega ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Na začetku zdravljenja je pri zamenjavi farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja s kobicistatom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

##### **Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju (farmakokinetični ojačevalec je ritonavir)**

Darunavir in ritonavir se presnavljata s CYP3A. Zdravila, ki inducirajo delovanje CYP3A pričakovano zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja ter znižajo plazemske koncentracije teh učinkovin in darunavirja, kar vodi v izgubo terapevtskega učinka in razvoja odpornosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kontraindicirani induktorji CYP3A vključujejo npr. rifampicin, šentjanževko in lopinavir.

Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z drugimi zdravili, ki zavirajo CYP3A lahko zmanjša očistek darunavirja in ritonavirja ter povzroči zvišanje njunih plazemskih koncentracij. Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A ni priporočljiva, potrebna je previdnost. Te interakcije so opisane v spodnji preglednici (npr. indinavir in sistemski azoli kot npr. ketokonazol in klotrimazol).

##### **Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju (farmakokinetični ojačevalec je kobicistat)**

Darunavir in kobicistat se presnavljata s CYP3A in sočasna uporaba z induktorji CYP3A lahko povzroči, da je izpostavljenost darunavirju v plazmi nižja od terapevtske. Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv na indukcijo s CYP3A od darunavirja, okrepljenega z ritonavirjem: sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A (npr. šentjanževka, rifampicin, karbamazipin, fenobarbital in fenitoin), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat s šibkimi do zmernimi induktorji CYP3A (npr. efavirenz, etravirin, nevirapin, boceprevir, telaprevir, flutikazon in bosentan) ni priporočljiva (glejte spodnjo preglednico interakcij).

Za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 veljajo enaka priporočila, ne glede na to ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavje zgoraj).

##### **Zdravila na katera lahko vpliva darunavir, okrepljen z ritonavirjem**

Darunavir in ritonavir sta zaviralca CYP3A, CYP26D in P-gp. Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A in/ali CYP26D ali jih prenaša P-gp, lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost takšnim zdravilom, kar bi lahko zvečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete sočasno uporabljati z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemsko izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (majhna terapevtska širina) (glejte poglavje 4.3).

Celokupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je privedel do približno 14-kratnega zvečanja sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg



darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Darunavir smete torej uporabljati samo v kombinaciji s farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavje 5.2).

Klinična študija v kateri so uporabljali mešanico zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6 je v prisotnosti učinkovin darunavir/ritonavir pokazala zvečanje aktivnosti CYP2C9 in CYP2C19 ter zmanjšanje aktivnosti CYP2D6, kar lahko pripišemo prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6 (flekainid, propafenon, metoprolol), lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (varfarin) in CYP2C19 (metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Kljub temu, da so učinke na CYP2C8 preskušali samo *in vitro*, lahko sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Ritonavir zavira prenašalce P-glikoproteina, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba s substrati teh prenašalcev lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh učinkovin (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini in bosentan; glejte spodnjo preglednico interakcij).

#### **Učinkovine na katere lahko vpliva darunavir, okrepljenim s kobicistatom**

Za substrate CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, OATP1B1 in OATP1B3 so priporočila enaka, kot za darunavir, okrepljen z ritonavirjem (glejte kontraindikacije in priporočila, navedena v prejšnjih odstavkih). Pri uporabi 150 mg kobicistata z 800 mg darunavirja enkrat na dan je zvečanje farmakokinetičnih parametrov primerljivo z ritonavirjem (glejte poglavje 5.2).

Za razliko od ritonavirja, kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in UGT1A1. Za dodatne podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

#### **Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Številne interakcijske študije (označene z # v spodnji preglednici) so bile izvedene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega ali z različnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje). Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje varnosti zdravila.

Interakcije darunavirja se razlikujejo in so odvisne od tega ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat, zato so tudi priporočila za sočasno uporabo darunavirja z drugimi zdravili lahko različna, odvisno od tega ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom. V preglednici ni navedenih interakcijskih študij, opravljenih z darunavirjem okrepljenim s kobicistatom. Če ni navedeno drugače, veljajo enaka priporočila. Za dodatne podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Interakcije med darunavirjem/ritonavirjem in drugimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici (ni podatka je prikazano z "ND"). Smer puščice je za vsak farmakokinetični parameter določena na osnovi 90% intervala zaupanja geometričnega povprečnega razmerja, ki je znotraj (↔), pod (↓) ali nad (↑) območjem 80-125% spremembe.

Če se priporočila razlikujejo, je v spodnji preglednici naveden farmakokinetični ojačevalec. Če so priporočila za uporabo zdravila PREZISTA ob uporabi majhnega odmerka ritonavirja in kobicistata enaka, uporabljamo izraz "okrepljeno zdravilo PREZISTA".

<b>MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE</b>		
<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)</b>	<b>Priporočila glede sočasne uporabe</b>
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV</b>		
<b>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</b>		
dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 32% dolutegravir C <sub>24h</sub> 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* *medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Okrepljeno zdravilo PREZISTA in dolutegravir se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
elvitegravir	elvitegravir AUC ↔ elvitegravir C <sub>min</sub> ↔ elvitegravir C <sub>max</sub> ↔ darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> 17% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (600/100 mg dvakrat na dan) uporablja v kombinaciji z elvitegravirjem, mora biti odmerek elvitegravirja 150 mg enkrat na dan.  Zdravila PREZISTA skupaj s kobicistatom se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi antiretrovirusnimi zdravili, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev, ker odmerjanja pri tovrstnih kombinacijah niso določili.  Farmakokinetike in priporočil za odmerjanje drugih odmerkov darunavirja ali pri odmerjanju kombinacije elvitegravir/kobicistat niso določili. Zato sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja (razen 600/100 mg dvakrat na dan) in eltegravirjem, ni priporočljiva. Sočasna uporaba zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in z elvitegravirjem ter s kobicistatom, ni priporočljiva.
raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija okrepljenega zdravila PREZISTA in raltegravirja se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija okrepljenega zdravila PREZISTA in didanozina se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po odmerjanju okrepljenega zdravila PREZISTA in hrane.

dizoprosiltenofovirat fumarat 300 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se okrepljeno zdravilo PREZISTA uporablja v kombinaciji s tenofovirjem, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo, ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.  Zdravilo PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka tenofovirja, glejte poglavje 4.4.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice in abakavirja, ki se ne presnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in okrepljenim zdravilom PREZISTA.	Okrepljeno zdravilo PREZISTA in navedene NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.  Zdravilo PREZISTA v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka emtricitabina ali lamivudina, glejte poglavje 4.4.
<b>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirenzemu, morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem.  Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se C <sub>min</sub> darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in zdravilo PREZISTA/ritonavir, je treba uporabljati režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).  Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Zdravilo PREZISTA se, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z <b>200 mg etravirina dvakrat na dan</b> lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.  Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% #koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov.  Sočasna uporaba z zdravilom PREZISTA in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.
<b>Zaviralci proteaze (PI) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>†</sup></b>		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan. darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.	Kombinacijo atazanavirja in zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov.  Kombinacija PREZISTA/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.	Pri uporabi v kombinaciji z zdravilom PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno znižati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.  Kombinacija PREZISTA/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

<p>sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C<sub>min</sub> ↓ 18% sakvinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1.000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p>Kombiniranje zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo.</p> <p>Kombinacija PREZISTA/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).</p>
<p><b>Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>†</sup></b></p>		
<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan</p> <p>lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrat na dan</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom</p>	<p>Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40%. Zato je sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in kombinacije zdravil lopinavir/ritonavirj kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p><b>ANTAGONISTI CCR5</b></p>		
<p>maravirok 150 mg dvakrat na dan</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305% maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129% koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.</p>	<p>Pri sočasnem dajanju z okrepljenim zdravilom PREZISTA naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.</p>
<p><b>ANESTETIKI</b></p>		
<p>alfentanil</p>	<p>Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira okrepljeno zdravilo PREZISTA.</p>	<p>Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.</p>
<p><b>ANTIARITMIKI</b></p>		
<p>dizopiramid flekainid meksiletin propafenon</p> <p>amiodaron bepriidil dronedaron lidokain (sistemski) kinidin ranolazin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo.</p> <p>Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z amiodaronom, bepriidilom, dronedaronom, sistemskim lidokainom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>

digoksin enkratni odmerek 0,4 mg	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C <sub>min</sub> ND digoksin C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi zaviranja P-gp)	Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki sočasno prejemajo okrepljeno zdravilo PREZISTA, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
<b>ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Pri kombiniranju z zdravili PREZISTA/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A4 in verjetno tudi P-gp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z okrepljenim zdravilom Prezista je potrebna previdnost.  Za priporočila za odmerjanje klaritromicina pri bolnikih z okvaro ledvic Povzetek glavnih značilnosti zdravila za klaritromicin.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
apiksaban dabigatraneteksilat rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in navedenih antikoagulantov ni priporočljiva.
varfarin	Niso preučevali. Sočasno dajanje z okrepljenim zdravilom PREZISTA lahko vpliva na koncentracije varfarina.	Ob sočasni uporabi varfarina in okrepljenega zdravila PREZISTA se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja ( <i>International Normalised Ratio</i> , INR).
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja in njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (indukcija CYP450)	Zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.  Uporaba teh učinkovin s kombinacijo PREZISTA/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

<p>karbamazepin 200 mg dvakrat na dan</p>	<p>karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C<sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C<sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Prilagajanje odmerkov zdravila PREZISTA/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba zdravila PREZISTA/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmerek, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti zdravila PREZISTA/ritonavir morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25% do 50%.</p> <p>Uporaba karbamazepina s kombinacijo PREZISTA/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p><b>ANTIDEPRESIVI</b></p>		
<p>paroksetin 20 mg enkrat na dan</p> <p>sertralin 50 mg enkrat na dan</p> <p>amitriptilin dezipramin imipramin nortiptilin trazodon</p>	<p>paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C<sub>min</sub> ↓ 37% paroksetin C<sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C<sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C<sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>V nasprotju s podatki za kombinacijo PREZISTA/ritonavir, lahko kombinacija PREZISTA/kobicistat zviša plazemske koncentracije navedenih antidepresivov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)</p> <p>Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi antidepresivov in okrepljenega zdravila PREZISTA se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začenjajo zdravljenje z okrepljenim zdravilom PREZISTA, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.</p> <p>Če je navedene antidepresive treba uporabljati skupaj z okrepljenim zdravilom PREZISTA je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek antidepresiva.</p>
<p><b>PERORALNI ANTIDIABETIKI</b></p>		
<p>metformin</p>	<p>Niso preučevali. Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s kobicistatom pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij metformina. (zaviranje MATE1)</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA sočasno s kobicistatom, je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika in prilagoditev odmerka metformina.</p> <p>(ne velja za uporabo zdravila PREZISTA skupaj z ritonavirjem)</p>

<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir, lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola. (indukcija encimov CYP450)  Sočasna uporaba zdravila PREZISTA in kobicistata lahko zviša ali zniža koncentracije vorikonazola. (zaviranje CYP450)	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z okrepljenim zdravilom PREZISTA, razen, če ocena razmerja med koristmi in tveganjem in upravičuje uporabo vorikonazola.
ketokonazol 200 mg dvakrat na dan	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C <sub>min</sub> ↑ 868% ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 111% #darunavir AUC ↑ 42% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 73% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 21% (zaviranje CYP3A)	Pri kombiniranju z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg.
flukonazol posakonazol	Niso preučevali. Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije antimikotikov (zaviranje P-gp) in posakonazol ali flukonazol lahko zvišata koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika.
itakonazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba itakonazola in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in itakonazola. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in/ali klotrimazola. ↑ AUC <sub>24h</sub> darunavirja za 33% (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	Kadar je potrebna sočasna uporaba s klotrimazolom, je potrebna previdnost in klinično spremljanje bolnika.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in okrepljenega zdravila PREZISTA, se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z okrepljenim zdravilom PREZISTA, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je kombinacija kolhicina in okrepljenega zdravila PREZISTA kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTIMALARIKI</b>		
artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48, in 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihidroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija okrepljenega zdravila PREZISTA in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.



<b>UČINKOVINE Z DELOVANJEM PROTI MIKOBakterIJAM</b>		
rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar tega lahko vodi v virološko neuspešnost in razvoj rezistence (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva.  Kombinacija rifampicina in okrepljenega zdravila PREZISTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan	rifabutin AUC <sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin C <sub>min</sub> <sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> <sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovki)  Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z zdravili PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetyl rifabutinu je bila zvečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovki) je bila zvečana 1,6-krat, C <sub>max</sub> pa je ostal primerljiv. Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.  Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravila PREZISTA s 100 mg ritonavira in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.	Pri bolnikih, ki jemljejo kombinacijo zdravila PREZISTA in ritonavirja, je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75% (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in povečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina. Pri zdravljenju tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV, je treba je upoštevati uradne smernice. Glede na varnostni profil kombinacije zdravil PREZISTA/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka zdravil PREZISTA/ritonavir. Na osnovi podatkov pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75% zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.  Sočasna uporaba zdravila PREZISTA s kobicistatom in rifabutinom ni priporočljiva.
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)	Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z okrepljenim zdravilom PREZISTA zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil. Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost.
everolimus		Sočasna uporaba everolimusa in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva.

<b>ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		
<p>tikagrelor</p>	<p>Niso preučevali. Sočasna uporaba z okrepljenim zdravilom PREZISTA lahko pomembno zveča izpostavljenost tikagrelorju.</p>	<p>Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in tikagrelorja je kontraindicirana.</p> <p>Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).</p>
<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
<p>kvetiapin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapihom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo.</p>
<p>perfenazin risperidon tioridazin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali P-gp)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA bo morda treba zmanjšati odmerek teh zdravil.</p>
<p>pimozid sertindol</p>		<p>Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana.</p>
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
<p>karvedilol metoprolol timolol</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije navedenih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)</p>	<p>Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.</p>
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
<p>amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeno zdravilo PREZISTA zviša plazemske koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)</p>	<p>Kadar ta zdravila uporabljate skupaj z okrepljenim zdravilom PREZISTA je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.</p>

<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
flutikazon budezonid	V kliničnem preskušanju, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazonapomembno zvečale, medtem, ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86% (90% interval zaupanja 82%-89%). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Ti učinki se lahko pojavijo tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo preko P450 3A, npr.: budezonid. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, ki ga predstavljajo sistemski učinki kortikosteroidov. Ob natančnem spremljanju lokalnih in sistemskih učinkov, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ali zamenjavi s kortikosteroidom, ki ni substrat za CYP3A (npr.: beklometazon). V primeru ukinitve glukokortikoidov bo za postopno zmanjševanje odmerka morda potrebno daljše časovno obdobje.
deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemske dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemske danega deksametazona in okrepljenega zdravila PREZISTA je potrebna previdnost.
prednizon	Niso preučevali. Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko zviša plazemske koncentracije prednizona. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja in prednizona lahko zveča tveganje za razvoj sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA s kortikosteroidi je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
bosentan	Niso preučevali. Sočasna uporaba bosentana in okrepljenega darunavirja, lahko zveča plazemske koncentracije bosentana. Bosentan pričakovano zniža plazemske koncentracije darunavirja in/ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP3A)	Ob sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati kako bolnik prenaša bosentan.  Sočasna uporaba zdravila PREZISTA s kobicistatom in bosentanom ni priporočljiva.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
telaprevir 750 mg na 8 ur	telaprevir AUC ↓ 35% telaprevir C <sub>min</sub> ↓ 32% telaprevir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunavir AUC <sub>12</sub> ↓ 40% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 40%	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in telaprevirja ni priporočljiva.

boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in boceprevirja ni priporočljiva.
simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔  Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in simeprevirja ni priporočljiva.
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP450)	Med jemanjem okrepljenega zdravila PREZISTA se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> )(glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rabdmiolizo. Zato je sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2-krat # darunavir	Če želite uporabljati atorvastatin in okrepljeno zdravilo PREZISTA, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika, lahko odmerek atorvastatina postopoma zvečate.  Za uporabo s kombinacijo PREZISTA/kobicistat glejte SmPC kobicistata.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in okrepljenega zdravila PREZISTA, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.

rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> na osnovi objavljenih podatkov	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in okrepljenega zdravila PREZISTA, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔	Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus takrolimus  everolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.  Sočasna uporaba everolimusa in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in okrepljenega zdravila PREZISTA ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%  Ravno nasprotno je pri sočasni uporabi z zdravilom PREZISTA/kobicistat pričakovati zvečanje plazemskih koncentracij metadona (glejte SmPC kobicistata).	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z okrepljenim zdravilom PREZISTA prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Pri dolgotrajnejši sočasni uporabi bo morda potrebno prilagoditi odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenofina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z okrepljenim zdravilom PREZISTA verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenofina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.

<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
etinilestradiol noretisteron 35 µg/1 mg enkrat na dan	ethinilestradiol AUC ↓ 44% ethinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% ethinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% noretindron AUC ↓ 14% noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% noretindron C <sub>max</sub> ↔	Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in okrepljenega zdravila PREZISTA je treba uporabljati dodatne kontracepcijske metode ali dodatne zaščitne ukrepe. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.
<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)</b>		
Za zdravljenje motenj erekcije: avanafil sildenafil tadalafil vardenafil	V študiji medsebojnih delovanj <sup>#</sup> je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafilu in enkratnega odmerka 25 mg sildenafilu skupaj z zdravilom PREZISTA in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.	Kombinacija avanafila in okrepljenega zdravila PREZISTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z okrepljenim zdravilom PREZISTA je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.
Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije: sildenafil tadalafil	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafilu ali tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafilu ali tadalafilu. (zaviranje CYP3A)	Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), skupaj z okrepljenim zdravilom PREZISTA niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z okrepljenim zdravilom PREZISTA ni priporočljiva.
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
omeprazol 20 mg enkrat na dan	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔	Okrepljeno zdravilo PREZISTA lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.

<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam midazolam (parenteralna oblika) zoldipem	Niso preučevali. Pomirjevala/uspavala se obsežno presnavljajo s CYP3A. Sočasna uporaba z okrepljenim zdravilom PREZISTA lahko povzroči veliko zvišanje koncentracij teh zdravil.  Sočasna uporaba parenteralnega midazolama in okrepljenega zdravila PREZISTA lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije tega benzodiazepina. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaz kažejo na možnost 3-4 kratnega zvečanja plazemskih koncentracij midazolam.	Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila PREZISTA z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala.  Če je treba okrepljeno zdravilo PREZISTA uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, kar zagotavlja skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.
midazolam (peroralna oblika) triazolam		Sočasna uporaba okrepljenega zdravila PREZISTA in triazolama oziroma peroralnega triazolama je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

† Učinkovitost in varnost sočasne uporabe zdravila PREZISTA skupaj s 100 mg ritonavirja in drugimi PI (npr. (fos)amprenavir, nelfinavir in tipranavir) pri bolnikih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaze večinoma ni priporočena.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Kadar se odločamo za uporabo protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa okužbe s HIV na novorojenčka, moramo v splošnem upoštevati podatke iz študij na živalih in klinične izkušnje pri nosečnicah.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo na neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo PREZISTA s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja smemo uporabljati med nosečnostjo le, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1.000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke. Zaradi možnosti za prenos okužbe s HIV in možnosti za neželene učinke pri dojenčkih, je treba materam naročiti, naj v nobenem primeru ne dojijo, če jemljejo zdravilo PREZISTA.

##### Plodnost

O učinkih darunavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri dajanju darunavirja podganam ni bilo učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

V kombinaciji s kobicistatom ali z ritonavirjem, zdravilo PREZISTA nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med

zdravljenem s shemami, ki so vključevale zdravilo PREZISTA s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n=2.613 preiskovancev, z izkušnjami s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z zdraviloma PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3% preiskovancev pojavil najmanj en neželen učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost zdravil PREZISTA/rtv 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna, kot varnost zdravil PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

V kliničnem preskušanju faze III (GS-US-216-130) s kombinacijo darunavir/kobicistat (N=313 bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili) je imelo 66,5% preiskovancev vsaj en neželen učinek. Povprečno je zdravljenje trajalo 58,4 tedne. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili diareja (28%), navzea (23%) in izpuščaj (16%). Resni neželeni učinki so diabetes melitus, preobčutljivost (na učinkovino), sindrom obnove imunskega odgovora, izpuščaj in bruhanje.

Za podatke o kobicistatu preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

##### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

*Neželeni učinki darunavirja/ritonavirja, opaženi v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
občasni	herpes simplex
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
občasni	trombocitopenija, nevtropenija, anemija,
redki	levkopenija zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora, preobčutljivost (na zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, povišana koncentracija tirotropina v krvi



<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
občasni	protin, anoreksija, zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa, hiperglikemija, odpornost na insulin, znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, povišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti
redki	sinkopa, konvulzije, agevizija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtoглаvica
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pektoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni onfarkt, sinusna bradikardija, palpitanje
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezija v ustih, stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
redki	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze,

občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamiltransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim, makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem) , pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgiya, bolečine v udih, osteoporoza, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiaz, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjššan ledvični očistek kreatinina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

*Neželeni učinki darunavirja/kobicistata pri odraslih bolnikih*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti	preobčutljivost (na zdravilo)
občasni	vnetni sindrom imunske obnove

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	anoreksija, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nenavadne sanje
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	diareja, navzea
pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu, napihnjen trebuh, dispepsija, flatulenca, zvišane koncentracije encimov trebušne slinavke
občasni	akutni pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	zvišane vrednosti jetrnih encimov
občasni	hepatitis*, citolitični hepatitis*
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo pogosti	izpuščaj (vključno z makularnim, makulopapularnim, eritematoznim, pruritičnim, generaliziranim izpuščajem in alergijskim dermatitisom)
pogosti	angioedem, srbenje, urtikarija
redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi*, Stevens-Johnsonov sindrom*
neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza*
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti	mialgija, osteonekroza*
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	ginekomastija*
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	utrujenost
občasni	astenija
<i>Preiskave</i>	
pogosti	zvišana vrednost kreatinina v krvi

\* v kliničnih preskušanih darunavirja/kobicistata o teh neželenih učinkih niso poročali, vendar so jih opazili pri zdravljenju s kombinacijo darunavir/ritonavir in so pričakovani tudi pri uporabi kombinacije darunavir/kobicistat.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanih se je pojavljal blag do zmeren izpuščaj. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4. V študiji z eno samo skupino preiskovancev, v kateri so preskušali 800 mg darunavirja enkrat na dan v kombinaciji s 150 mg kobicistata enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, je 2,2% bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi izpuščaja.

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja zdravila PREZISTA/ritonavir skupaj z raltegravirjem v primerjavi s shemo odmerjanja, ki je vsebovala samo zdravilo PREZISTA/ritonavir ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca povezan

z zdravilom, je bila podobna. Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let (PYR-patient years) oziroma 2,4; 1,1 in 2,3 na 100 bolnikov let pri izpuščaju, povezanem z zdravilom. Izpuščaji, ki so se pojavljali v kliničnih preskušanjih so bili blagi do zmerni in niso vodili v prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

Pri uporabi zaviralcev proteaz, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Krvavitve pri hemofilikih*

Obstajajo poročila o zvečanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na analizi podatkov o varnosti zdravila po 48 tednih iz treh preskušanj faze II. Ocenili so naslednje populacije bolnikov (glejte poglavje 5.1):

- 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), z izkušnjami z ART, ki so prejeli zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli zdravilo PREZISTA filmsko obložene tablete skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Celokupno je bil varnostni profil zdravila pri teh pediatričnih bolnikih podoben kot v odrasli populaciji.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Med 1.968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli zdravilo PREZISTA skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila PREZISTA skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3.200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1.600 mg darunavirja v tabletah, v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje zdravila PREZISTA ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila PREZISTA sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Če je indicirano, lahko s sprožanjem bruhanja odstranimo neabsorbirano učinkovino iz telesa.

Kot pomoč pri odstranjevanju neabsorbirane učinkovine lahko uporabimo tudi aktivno oglje. Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE10.

##### Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}$  M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

##### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi  $EC_{50}$  v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi  $EC_{50}$  od  $< 0,1$  do 4,3 nM.

Te vrednosti  $EC_{50}$  so precej nižje od 50% razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87  $\mu$ M do  $> 100$   $\mu$ M.

##### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna ( $> 3$  leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virus, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z izkušnjami z ART (preskušanje TITAN in združeni podatki preskušanj POWER 1, 2, 3 in DUET 1 in 2) so pokazali, da je bil virološki odziv na zdravilo PREZISTA z majhnim odmerkom ritonavirja zmanjšan, če je bilo ob začetku zdravljenja prisotnih ali so se med zdravljenjem razvile 3 ali več mutacije, povezane z odpornostjo na darunavir (RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V)

Povečevanje stopnje spremembe (FC – fold change) izhodiščne vrednosti EC<sub>50</sub> je bila povezana z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z izhodiščno vrednostjo FC ≤ 10 so občutljivi, izolati s FC > 10 do 40 so manj občutljivi; izolati s FC > 40 so rezistentni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi in so bili na začetku preskušanj občutljivi za tipranavir so v veliki večini primerov ostali občutljivi za tipranavir tudi po zdravljenju.

Najnižjo stopnjo razvoja odpornih HIV virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih ARTEMIS, ODIN in TITAN.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Bolniki, pri katerih nikoli ni bilo odziva	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				
primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMi	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopij/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA seznam

Nizko stopnjo razvoja odpornih HIV-1 virusov so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili s kombinacijo darunavir/kobicistat enkrat na dan skupaj z drugimi ART, in pri bolnikih z izkušnjami z ART brez RAM, ki so prejeli kombinacijo darunavir/kobicistat skupaj z drugimi ART. Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in odpornost za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanju GS-US-216-130.

GS-US-216-130 48. teden		
	Brez izkušenj z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan N=295	Z izkušnjami z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan N=18
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja <sup>a</sup> in podatki o genotipu, ki omogoča razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku zdravljenja, n/N		
primarne (poglavitne)	0/8	1/7
PI mutacije		
PI RAMi	2/8	1/7
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja <sup>a</sup> in podatki o fenotipu, ki kažejo odpornost na zaviralce proteaz (PI) ob zaključku zdravljenja <sup>c</sup> , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sakvinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Virološki neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot: brez supresije: zmanjšanje koncentracije HIV-1 RNA za  $< 1 \log_{10}$  od izhodišča in  $\geq 50$  kopij/ml po 8 tednih zdravljenja, potrjeno pri naslednjem obisku; povratni učinek: koncentracija HIV-1 RNA  $< 50$  kopij/ml s kasnejšim potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNA na  $\geq 400$  kopij/ml ali s potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNA za  $> 1 \log_{10}$  od najnižje vrednosti; prekinitve s koncentracijo HIV-1 RNA  $\geq 400$  kopij/ml pri zadnjem

<sup>b</sup> po seznamih IAS-USA (International AIDS Society–USA)

<sup>c</sup> v študiji GS-US-216-130 ni bilo na voljo podatkov o izhodiščnem stanju fenotipa

### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3.309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

Pri rezistencah, ki so se pojavile v preskušanju *ARTEMIS*, niso opazili navzkrižne odpornosti z drugimi ZP. V preskušanju GS-US-216-130 pri primerih virološkega neuspeha zdravljenja, niso opazili nazkrižne odpornosti na druge zaviralce proteaze HIV.

### Klinični izidi

Učinek farmakokinetičnega ojačevalca kobicistata na darunavir so ocenili v študiji faze I pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 800 mg darunavirja skupaj s 150 mg kobicistata ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan. Parametri farmakokinetike darunavirja v stanju dinamičnega ravnovesja, okrepljenega s kobicistatom, so bili primerljivi s parametri, pridobljenimi pri okrepitvi z ritonavirjem. Za podatke o kobicistatu preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

### Odrasli bolniki

#### Učinkovitost darunavirja 800 mg enkrat na dan skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan, pri bolnikih brez izkušenj z ART in pri bolnikih z izkušnjami z ART

GS-US-216-130 je odprto preskušanje faze III z eno samo skupino preiskovancev za oceno farmakokinetike, varnosti, prenosljivosti in učinkovitosti darunavirja skupaj s kobicistatom pri 313 odraslih bolnikih z okužbo z virusom HIV-1 (295 bolnikov brez izkušenj z zdravljenjem in 18 že zdravljenih bolnikov). Ti bolniki so prejeli 800 mg darunavirja enkrat na dan skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan skupaj z optimiziranim osnovnim režimom (OBR - Optimised Background Regimen) zdravljenja z dvema aktivnima NRTI po izboru raziskovalca.

Z virusom HIV-1 okuženi bolniki, ki so bili primerni za to študijo, so imeli v izbirnem (screening) postopku genotip brez mutacij, ki bi bile povezane z odpornostjo na darunavir, in koncentracijo HIV-1

RNA v plazmi  $\geq 1.000$  kopij/ml. V spodnji preglednici so prikazani rezultati analize učinkovitosti po 48 tednih zdravljenja v študiji GS-US-216-130:

Izidi po 48. tednih	GS-US-216-130		
	Brez izkušenj z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=295	Z izkušnjami z ART darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=18	Vsi bolniki darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=313
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
povprečna logaritemska sprememba koncentracije HIV-1 RNA od izhodišča (log <sub>10</sub> kopij/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> vrednosti pripisane po principu prenosa zadnje meritve naprej (angl. Last Observation Carried Forward)

*Učinkovitost zdravila PREZISTA 800 mg enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART*

Dokazi o učinkovitosti zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan temeljijo na analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja v randomiziranem, nadzorovanem, odprtem kliničnem preskušanju faze III (ARTEMIS), pri bolnikih okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, v katerem so primerjali kombinaciji PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan in lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (ki so ga dajali z režimom dvakrat na dan ali enkrat na dan). V obeh krakih preskušanja so uporabljali osnovno shemo zdravljenja, ki je bila sestavljena iz 300 mg tenofoviridizoproksil fumarata enkrat na dan in 200 mg emtricitabina enkrat na dan.

Preglednica prikazuje podatke analize učinkovitosti po 48 in 96 tednih preskušanja ARTEMIS:

izidi	ARTEMIS					
	48. teden <sup>a</sup>			96. teden <sup>b</sup>		
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg/ dan N=346	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg /dan N=346	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>c</sup> vsi bolniki	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
z začetno HIV- RNK < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
z začetno HIV- RNK $\geq 100.000$	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
z začetnim št. CD4+ celic < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
z začetnim št. CD4+ celic $\geq 200$	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
mediana sprememba št. CD4+ celic glede na začetno vrednost ( $\times 10^6/l$ ) <sup>e</sup>	137	141		171	188	



- a podatki na osnovi analiz po 48. tednu  
 b podatki na osnovi analiz po 96. tednu  
 c pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR  
 d na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva  
 e bolnikom, ki niso dokončali preskušanja, je bila pripisana vrednost 0

Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir so neinferiornost virološkega odziva (določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml, pri v naprej določeni meji 12%), dokazali z analizo po 48. tednih tako za populacijo, ki je bila vključena v preskušanje (ITT - Intent-To-Treat), kot tudi za populacijo, ki je preskušanje zaključila, skladno s protokolom (OP - On Protocol). Analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS je to potrdila. Ti rezultati so se ohranili še tudi po 192 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS.

Učinkovitost zdravila PREZISTA 800 mg enkrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1.000 kopij/ml.

Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z  $\geq 2$  NRTIjema.

ODIN			
Izidi	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml <sup>a</sup> Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml)	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100.000$ Z začetnim št. CD4+ celic (x 10 <sup>6</sup> /l)	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
$\geq 100$	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100 S pod-tipom HIV-1	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
ostali <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

- a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.  
 b Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.  
 c Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF in CRF06\_CPX  
 d razlika povprečnih vrednosti  
 e Pripisane zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z zdravilom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri v naprej določeni meji primerljivosti 12%) z režimom

PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri tako ITT, kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK  $\geq 100.000$  kopij/ml ali s številom CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

#### Pediatrični bolniki

*Pediatrični bolniki, brez izkušenj z ART, stari 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg*  
**DIONE** je odprto preskušanje faze III, v katerem so ocenili farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, ki še niso imeli izkušenj z ART, starih od 12 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg. Ti bolniki so prejeli zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj 1,0 log<sub>10</sub> glede na začetno vrednost.

DIONE	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	PREZISTA/ritonavir n=12
HIV-1 RNA $< 50$ kopij/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	14
Število celic CD4+ sprememba glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	221
Zmanjšanje kopij v plazmi za $\geq 1.0$ log <sub>10</sub> glede na začetno vrednost	100%

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

<sup>b</sup> Bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0.

Za dodatne rezultate kliničnih študij pri bolnikih z izkušnjami z ART, glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg tablete in PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija.

#### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 34 nosečnicah (17 v vsaki skupini) med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 29 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi s kobicistatom ali z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zovečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami alfa-1 kislega glikoproteina (AAG) pri bolnikih okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije.

Darunavir se presnavlja predvsem s CYP3A. Kobicistat in ritonavir zavirata CYP3A in tako močno zvišata plazemske koncentracije darunavirja.

Za podatke o farmakokinetičnih lastnostih kobicistata preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

#### Absorpcija

Darunavir se je po peroralni uporabi hitro absorbiral. Darunavir (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) je večinoma dosegel največjo plazemsko koncentracijo v 2,5-4,0 urah.

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37% in se je zvečala na približno 82% v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je bil približno 14-kratno zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju darunavirja (v prisotnosti kobicistata in ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete PREZISTA jemati s kobicistatom ali z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

#### Porazdelitev

Darunavir je v približno 95 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski  $\alpha_1$ -kislilipoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja  $88,1 \pm 59,0$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD). V prisotnosti 100 mg ritonavirja danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na  $131 \pm 49,9$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD).

#### Biotransformacija

*In vitro* eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoenzimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo darunavirja označenega s  $^{14}\text{C}$  pri zdravih prostovoljcih, je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

#### Izločanje

Po 400/100 mg odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5% danega odmerka darunavirja- $^{14}\text{C}$ , v blatu pa 13,9%. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2% danega odmerka, v seču pa 7,7%. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Pediatrična populacija*

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila, po zaužitju na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila na osnovi telesne mase določenih odmerkov,

izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije PREZISTA/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do <18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravila PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih, starih 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje zdravil PREZISTA/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg zdravila PREZISTA/ritonavir enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje zdravil PREZISTA/ritonavir enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje ART in so brez z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) \* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100,000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

#### *Starejši*

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n=12, starost  $\geq 65$ ) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let omejeni.

#### *Spol*

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8 %) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

#### *Okvara ledvic*

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s  $^{14}C$  označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30-60 ml/min, n=20) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja zdravila PREZISTA z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n=8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n=8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55 % (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100 % (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila PREZISTA. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu darunavirju in ritonavirju po vnosu kombinacije zdravil darunavir/ritonavir v odmerku 600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila na splošno manjša med nosečnostjo kot po porodu. Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) darunavir so bili manj zmanjšani med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu zaradi zvečanja nevezane frakcije darunavirja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu.

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=11) <sup>a</sup>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=11)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=11)
$C_{max}$ , ng/ml	4.601 ± 1.125	5.111 ± 1.517	6.499 ± 2.411
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	38.950 ± 10.010	43.700 ± 16.400	55.300 ± 27.020
$C_{min}$ , ng/ml <sup>b</sup>	1.980 ± 839,9	2.498 ± 1.193	2.711 ± 2.268

<sup>a</sup> n=10 za  $AUC_{12h}$

<sup>b</sup> brez vrednosti  $C_{min}$  pod LLOQ, n=10 za referenco

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=16)	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=14)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=15)
$C_{max}$ , ng/ml	4.988 ± 1.551	5.138 ± 1.243	7.445 ± 1.674
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	61.303 ± 16.232	60.439 ± 14.052	94.529 ± 28.572
$C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>	1.193 ± 509	1.098 ± 609	1.572 ± 1.108

<sup>a</sup> n=12 za obdobje po porodu, n=15 za drugo trimesečje in n=14 za tretje trimesečje

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 28%, 24% oziroma 17% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$  in  $AUC_{12h}$  za 19% oziroma 17% manjše, vrednosti  $C_{min}$  pa za 2% večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 34%, 34% oziroma 32% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  in  $C_{min}$  za 31%, 35% oziroma 50% manjše kot v obdobju po porodu

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni naslednji tarčni organi hematopoetični sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno

zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze obočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih telesc in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1.000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti (AUC - 0,5-kratnik) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob 15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejemale darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevu življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1.000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, zdravila PREZISTA skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 leti.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1.000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4-in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so, pri izpostavljenostih enakih ali nižjih kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroze) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
krospovidon  
magnezijev stearat  
hipromeloza

#### Filmska obloga tablete

polivinilalkohol (delno hidroliziran)  
makrogol 3350  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprozoren, bel, 75 ml vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE), ki vsebuje po 30 tablet in je opremljen z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko.  
En ali trije plastični vsebniki v pakiranju.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/06/380/007 - 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/06/380/008 - 90 filmsko obloženih tablet (3 x 30)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 12. februar 2007

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 19. september 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

PREZISTA peroralna suspenzija

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

PREZISTA tablete

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE ZA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PERORALNO SUSPENZIJO**

**1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija  
darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En ml peroralne suspenzije vsebuje 100 mg darunavirja (v obliki etanolata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje natrijev metilparahidroksibenzoat (E219).  
Za podrobnejše podatke glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija  
200 ml steklenica  
Pakiranje vsebuje 6 ml odmerno kapalko z umeritvenimi oznakami vsakih 0,2 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba  
Pred uporabo steklenico močno pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Ne izpostavljajte čezmerni toploti.  
Shranjujte v originalni ovojnini.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/380/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

prezista 100 mg/ml

**PODATKI NA ZUNANJI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA VSEBNIKU ZA PERORALNO SUSPENZIJO**

**1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija  
darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En ml peroralne suspenzije vsebuje 100 mg darunavirja (v obliki etanolata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje natrijev metilparahidroksibenzoat (E219).  
Za podrobnejše podatke glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija  
200 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba  
Pred uporabo steklenico močno pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Ne izpostavljajte čezmerni toploti.

Shranjujte v originalni obojnini.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/380/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**



**PODATKI NA ZUNANJI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA/NALEPKA NA PLASTIČNEM VSEBNIKU**

**1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 75 mg filmsko obložene tablete  
darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg darunavirja (v obliki etanolata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

480 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/380/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

prezista 75 mg (*nanaša se samo na zunanjo ovojnino*)

**PODATKI NA ZUNANJI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA/NALEPKA NA PLASTIČNEM VSEBNIKU**

**1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 150 mg filmsko obložene tablete  
darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg darunavirja (v obliki etanolata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

240 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/380/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

prezista 150 mg (*nanaša se samo na zunanjo ovojnino*)

**PODATKI NA ZUNANJI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA/NALEPKA NA PLASTIČNEM VSEBNIKU**

**1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 300 mg filmsko obložene tablete  
darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg darunavirja (v obliki etanolata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/380/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

prezista 300 mg (*nanaša se samo na zunanjo ovojnino*)

**PODATKI NA ZUNANJI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA/NALEPKA NA PLASTIČNEM VSEBNIKU**

**1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 400 mg filmsko obložene tablete  
darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg darunavirja (v obliki etanolata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi barvilo oranžno FCF (E110).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/380/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

prezista 400 mg (*nanaša se samo na zunanjo ovojnino*)



**PODATKI NA ZUNANJI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA/NALEPKA NA PLASTIČNEM VSEBNIKU**

**1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 600 mg filmsko obložene tablete  
darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg darunavirja (v obliki etanolata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi barvilo sončno rumeno FCF (E110).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/380/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

prezista 600 mg (*nanaša se samo na zunanjo ovojnino*)

**PODATKI NA ZUNANJI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA/NALEPKA NA PLASTIČNEM VSEBNIKU**

**1. IME ZDRAVILA**

PREZISTA 800 mg filmsko obložene tablete  
darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet (3 plastični vsebniki, en vsebnik vsebuje 30 tablet)  
Plastenk se ne sme izdajati posamezno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/380/007 - 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/06/380/008 - 90 filmsko obloženih tablet (3 x 30)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

prezista 800 mg (*nanaša se samo na zunanjo ovojnino*)

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### PREZISTA 100 mg/ml peroralna suspenzija darunavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA
3. Kako jemati zdravilo PREZISTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREZISTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo PREZISTA?**

Zdravilo PREZISTA vsebuje zdravilno učinkovino darunavir. PREZISTA je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. PREZISTA deluje tako, da zmanjša količino HIV v telesu. Tako okrepi vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za nastanek bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

##### **Za kaj ga uporabljamo?**

Zdravilo PREZISTA uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starih 3 leta ali starejših, s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so okuženi z virusom HIV (glejte **Kako jemati zdravilo PREZISTA**).

Zdravilo PREZISTA je treba jemati skupaj z majhnimi odmerki kobicistata ali ritonavirja in drugimi zdravili proti okužbi s HIV. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA**

##### **Ne jemljite zdravila PREZISTA**

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na kobicistat oziroma ritonavir,
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

##### **Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>astemizol</i> ali <i>terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>triazolam</i> in <i>peroralni</i> (zaužit skozi usta) <i>midazolam</i>	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih želodčnih bolezní ali motenj
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami in/ali jetri)	zdravljenje putike
<i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> ( <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> in <i>metilergonovin</i> )	zdravljenje migrene in glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i> in <i>sistemska dani lidokain</i>	zdravljenje določenih bolezní srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>lovastatin</i> in <i>simvastatin</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot zdravilo PREZISTA
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov ploščic pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad

Zdravila PREZISTA ne smete jemati sočasno z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila PREZISTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo PREZISTA ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo PREZISTA, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo PREZISTA se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogosteje (večinoma blagi do zmerni), kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

Zdravilo PREZISTA je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se s svojim zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo PREZISTA.

### Pogovorite se z zdravnikom o svojem zdravstvenem stanju PRED in MED zdravljenjem

Prebrati morate naslednje točke in svojemu zdravniku povedati, če kaj od tega velja za vas.

- Povejte svojemu zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo PREZISTA.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo PREZISTA, lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV

in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.

- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo PREZISTA lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če ste **preobčutljivi (alergični) na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte svojemu zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

### Otroci

Zdravila PREZISTA se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

### Druga zdravila in zdravilo PREZISTA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom PREZISTA. Navedena so zgoraj pod naslovom 'Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:'.

Večinoma se zdravilo PREZISTA lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Zdravilo PREZISTA s kobicistatom ali ritonavirjem ni bilo preskušano v kombinaciji z vsemi ZP (zaviralci proteaz) in se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zaviralci proteaz HIV. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmerek drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem katera zdravila se sme kombinirati.

Učinki zdravila PREZISTA so lahko zmanjšani, če jemljete katerega od naslednjih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *fenobarbital, fenitoin* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *telaprevir, boceprevir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV)

Zdravilo PREZISTA lahko vpliva na učinke drugih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil; zdravnik bo morda moral preverjati vašo kri.



- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo PREZISTA bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za mišične bolezni. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zdravljenje imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil. Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne preiskave.
- *flutikazon, budezoid* (za nadzor astme). Uporablja se lahko samo po oceni zdravnika in pod njegovim nadzorom, zaradi pojava neželenih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za zdravljenje raka)
- *prednizon* (kortikosteroid)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)

Lahko bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila PREZISTA.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *alfentanil* (močno, kratko delujoče, protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za zdravljenje glivičnih okužb). Vorikonazol se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (proti motnjam erekcije ali visokemu krvnemu tlaku v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *metadon* (za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *karbamazepin* (za preprečevanje epileptičnih napadov ali za zdravljenje določenih vrst nevrološke bolečine)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se uporablja v obliki za injiciranje, zoldipem* (pomirjevala)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za zdravljenje psihiatričnih stanj)
- *metformin* (za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2)

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

### **Zdravilo PREZISTA skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo PREZISTA».

### **Nosečnost in dojenje**

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, načrtujete nosečnost ali če dojite. Med nosečnostjo in dojenjem ne smete jemati zdravila PREZISTA, razen če vam jemanje izrecno naroči vaš zdravnik. Ženskam okuženim s HIV, dojenje odsvetujejo zaradi možnosti okužbe dojenčka s HIV preko vašega mleka in zaradi neznanih učinkov zdravila na vašega dojenčka.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne upravljajte s stroji in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila PREZISTA omotični.

**Zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija vsebuje natrijev metilparahidroksibenzoat.** Ta pomožna snov lahko povzroči alergijsko reakcijo (včasih zapoznelo).

### 3. Kako jemati zdravilo PREZISTA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Tudi če se počutite bolje, ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA in kobicistata ali ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Brez zdravnikovega navodila med zdravljenjem ne smete spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### **Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 15 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil otrokov zdravnik)**

Zdravnik bo določil dnevni odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 800 mg zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko peroralne suspenzije zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti.

telesna masa	en odmerek zdravila PREZISTA je	en odmerek ritonavirja <sup>a</sup> je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov (6 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitra)
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov (6,8 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitra)
več kot 40 kilogramov	800 miligramov (8 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitra)

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Otrok mora zaužiti zdravilo PREZISTA vsak dan in vedno skupaj s 100 mg ritonavirja in s hrano. Brez ritonavirja in hrane zdravilo PREZISTA ne more delovati pravilno. Največ 30 minut preden otrok vzame zdravilo PREZISTA skupaj z ritonavirjem, mora pojesti obrok ali prigrizek. Vrsta hrane ni pomembna.

#### **Odmerek za otroke starejše od 3 let in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejeli protiretrovirusno zdravljenje (to bo določil zdravnik)**

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Zdravnik bo določil ali je za vašega otroka primernejše odmerjanje enkrat na dan ali odmerjanje dvakrat na dan. Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 600 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal koliko peroralne suspenzije zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti.

Odmerjanje dvakrat na dan

telesna masa	en odmerek zdravila PREZISTA je	en odmerek ritonavirja <sup>a</sup> je
med 15 in 30 kilogrami	380 miligramov (3,8 mililitra)	50 miligramov (0,6 mililitra)
med 30 in 40 kilogrami	460 miligramov (4,6 mililitra)	60 miligramov (0,8 mililitra)
več kot 40 kilogramov	600 miligramov (6 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitra)

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Odmerjanje enkrat na dan

telesna masa	en odmerek zdravila PREZISTA je	en odmerek ritonavirja <sup>a</sup> je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov (6 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitra)
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov (6,8 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitra)
več kot 40 kilogramov	800 miligramov (8 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitra)

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

#### Navodila za otroke

- Otrok mora zdravilo PREZISTA vedno zaužiti skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Predpisani odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja mora otrok zaužiti dvakrat na dan ali enkrat na dan. Če se otroku predpiše zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, mora vzeti en odmerek zjutraj in enega zvečer. Režim odmerjanja zdravila bo določil otrokov zdravnik.
- Otrok mora zdravilo PREZISTA zaužiti s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.

#### Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)

Običajni odmerek zdravila PREZISTA je 800 miligramov enkrat na dan.

Zdravilo PREZISTA morate jemati vsak dan in vedno skupaj s 150 miligrami kobicistata ali s 100 miligrami ritonavirja in s hrano. Brez hrane in kobicistata ali ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Največ 30 minut preden vzamete zdravilo PREZISTA skupaj s kobicistatom ali ritonavirjem morate pojesti obrok ali prigrizek. Vrsta hrane ni pomembna. Tudi, če se počutite bolje, ne prenehajte jemati zdravila PREZISTA in kobicistata ali ritonavirja, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

#### Odmerek za odrasle, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)

Odmerek je lahko:

- 600 miligramov zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.  
ALI
- 800 miligramov zdravila PREZISTA skupaj s 150 miligrami kobicistata ali s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

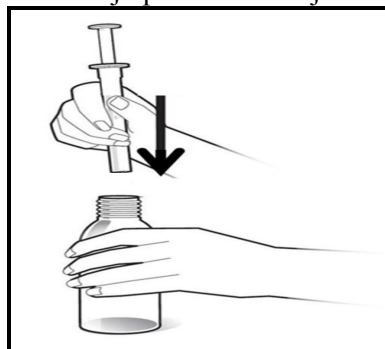
#### Navodila za odrasle

- Zdravilo PREZISTA jemljite vedno skupaj s kobicistatom ali z ritonavirjem. Brez kobicistata ali ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Zdravilo PREZISTA jemljite s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.

#### Navodila za uporabo

Za določitev natančnega odmerka uporabite priloženo odmerno kapalko:

1. Pred vsako uporabo steklenico dobro pretresite.
2. Steklenico zdravila PREZISTA peroralna suspenzija odprite tako, da zaporko potisnete navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
3. Priloženo merilno kapalko vstavite v steklenico.



4. Bat odmerne kapalke izvlecite do umeritvene oznake, ki ustreza predpisanemu odmerku.

5. Vzemite odmerek zdravila PREZISTA. Konico odmerne kapalke potisnite v usta. Vsebinsko odmerne kapalke iztisnite v usta in jo pogoltnite.
6. Steklenico po uporabi zaprite z zaporko in zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija shranite kot je navedeno spodaj v poglavju 5.
7. Po vsaki uporabi odstranite bat iz odmerne kapalke, sperite oba dela kapalke z vodo in ju posušite na zraku.
8. Oba dela kapalke združite in shranite skupaj s steklenico zdravilo PREZISTA.

Odmerne pipete ne smete uporabiti za katero koli drugo zdravilo.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREZISTA, kot bi smeli**

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo PREZISTA**

Če jemljete zdravilo PREZISTA dvakrat na dan in to opazite **v 6 urah**, morate vzeti peroralno suspenzijo takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in hrano. Če to opazite **po 6 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če jemljete zdravilo PREZISTA enkrat na dan in to opazite **v 12 urah**, morate vzeti peroralno suspenzijo takoj. Zdravilo vedno jemljite s kobicistatom ali z ritonavirjem in hrano. Če to opazite **po 12 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Ne prenehajte jemati zdravila PREZISTA, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom**

Terapija proti okužbi s HIV lahko izboljša vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA. Najprej se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Če opazite kateri koli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.**

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden vam bo predpisal zdravilo PREZISTA. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C bo vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma občutljivost na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se obrnete na zdravnika, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom PREZISTA.

Druga klinično pomembna resna neželena učinki sta bila sladkorna bolezen (pogosto) in vnetje trebušne slinavke (občasno).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, napenjanje
- glavobol, utrujenost, omotica, zaspanost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečina v rokah ali nogah, izguba moči, nezmožnost zaspati

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v prsih, spremembe elektrokardiograma, hitro bitje srca
- zmanjšana ali nenavadna občutljivost kože, zbadanje, motnje pozornosti, izguba spomina, težave z ravnotežjem
- težave z dihanjem, kašelj, krvavenje iz nosu, draženje grla
- vnetje želodca ali ust, zgaga, siljenje na bruhanje, suha usta, bolečina v trebuhu, zaprtje, spahovanje
- odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, oteženo izločanje urina, pogosto ali zvečano uriniranje, včasih tudi ponoči
- koprivnica, zelo otečena koža in druga tkiva (najpogosteje ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči v mišicah, bolečine v okončinah, osteoporoza
- upočasnjeno delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test.
- visok krvni tlak, zardevanje
- rdeče ali suhe oči
- zvišana telesna temperatura, oteklina spodnjih okončin zaradi tekočine, bolehnost, razdražljivost, bolečina
- znaki okužbe, herpes simplex
- motnje erekcije, zvečanje dojk
- težave s spanjem, zaspanost, depresija, tesnoba, nenavadne sanje, zmanjšanje spolne sle

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS (hud izpuščaj, ki ga včasih spremlja zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, zvečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvice ali pljuča)
- srčni infarkt, počasno bitje srca, palpitacije (močno bitje srca)
- motnje vida
- mrzlica, nenavadno počutje
- stanje zmedenosti ali dezorientacije, spremembe razpoloženja, nemir
- omedlevica, epileptični napadi, spremembe ali izguba okusa
- razjede v ustih, bruhanje krvi, vnetje ustnic, suha usta, obložen jezik
- izcedek iz nosu
- razjede na koži, suha koža
- okorelost mišic ali sklepov, bolečina v sklepih z vnetjem ali brez vnetja
- spremembe v vrednostih nekaterih krvnih celic ali kemijskih parametrov. To pokažejo rezultati testov krvi/urina, ki vam jih bo razložil zdravnik. Primer je npr. zvečanje števila nekaterih belih krvnih celic.

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi s HIV, v katero sodi tudi zdravilo PREZISTA. To so:

- mišične bolečine, občutljivost ali šibkost. V redkih primerih so bile te mišične težave resne,

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila PREZISTA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na steklenički poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Ne izpostavljajte čezmerni toploti.

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo PREZISTA

- Zdravilna učinkovina je darunavir. En mililiter vsebuje 100 miligramov darunavirja (v obliki etanolata).
- Druge sestavine zdravila so hidroksipropilceluloza, mikrokristalna celuloza, natrijev karmelozat, citronska kislina monohidrat, sukraloza, okus jagodne kreme, prekrivni okus, natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), prečiščena voda.

### Izgled zdravila PREZISTA in vsebina pakiranja

Bela do umazano bela neprozorna peroralna suspenzija v 200 ml stekenički jantarjeve barve s polipropilensko za otroke varno zaporko in 6 ml odmerni kapalko iz polietilena nizke gostote (LDPE) z umeritvenimi oznakami vsakih 0,2 ml. V vratu vsebnika je nameščen vložek iz polietilena nizke gostote (LDPE), v katerega se prilega odmerni kapalka. Odmerne pipete ne smete uporabiti za katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki 75-miligramskih, 150-miligramskih, 300-miligramskih, 400-miligramskih, 600-miligramskih in 800-miligramskih filmsko obloženih tablet.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## Navodilo za uporabo

### PREZISTA 75 mg filmsko obložene tablete darunavir

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA
3. Kako jemati zdravilo PREZISTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREZISTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo PREZISTA?**

Zdravilo PREZISTA vsebuje zdravilno učinkovino darunavir. PREZISTA je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. PREZISTA deluje tako, da zmanjša količino HIV v telesu. Tako okrepi vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za nastanek bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

##### **Za kaj ga uporabljamo?**

Zdravilo PREZISTA uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 3 let s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so okuženi z virusom HIV in so že uporabljali druga protiretrovirusna zdravila.

Zdravilo PREZISTA je treba jemati skupaj z majhnimi odmerki ritonavirja in drugimi zdravili proti okužbi s HIV. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA**

##### **Ne jemljite zdravila PREZISTA**

- če ste **alergični** na darunavir ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

##### **Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>astemizol</i> ali <i>terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>triazolam</i> in <i>peroralni</i> (zaužit skozi usta) <i>midazolam</i>	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih želodčnih bolezní ali motenj
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami in/ali jetri)	zdravljenje putike
<i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> ( <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> in <i>metilergonovin</i> )	zdravljenje migrene in glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i> in <i>sistemska dani lidokain</i>	zdravljenje določenih bolezní srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>lovastatin</i> in <i>simvastatin</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot zdravilo PREZISTA
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov ploščic pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad

Zdravila PREZISTA ne smete jemati sočasno z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila PREZISTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo PREZISTA ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo PREZISTA, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo PREZISTA se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogosteje (večinoma blagi do zmerni), kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

Zdravilo PREZISTA je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se s svojim zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo PREZISTA.

### Pogovorite se z zdravnikom o svojem zdravstvenem stanju PRED in MED zdravljenjem

Prebrati morate naslednje točke in svojemu zdravniku povedati, če kaj od tega velja za vas.

- Povejte svojemu zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo PREZISTA.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo PREZISTA, lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV

in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.

- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo PREZISTA lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če ste **preobčutljivi (alergični) na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte svojemu zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

### Otroci

Zdravila PREZISTA se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

### Druga zdravila in zdravilo PREZISTA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom PREZISTA. Navedena so zgoraj pod naslovom 'Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:'.

Večinoma se zdravilo PREZISTA lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Zdravilo PREZISTA z ritonavirjem ni bilo preskušano v kombinaciji z vsemi ZP (zaviralci proteaz) in se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zaviralci proteaz HIV. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmerek drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem katera zdravila se sme kombinirati.

Učinki zdravila PREZISTA so lahko zmanjšani, če jemljete katerega od naslednjih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *fenobarbital, fenitoin* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *telaprevir, boceprevir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV)

Zdravilo PREZISTA lahko vpliva na učinke drugih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil; zdravnik bo morda moral preverjati vašo kri.

- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo PREZISTA bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za mišične bolezni. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zdravljenje imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil. Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne preiskave.
- *flutikazon, budezoid* (za nadzor astme). Uporablja se lahko samo po oceni zdravnika in pod njegovim nadzorom, zaradi pojava neželenih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za zdravljenje raka)
- *prednizon* (kortikosteroid)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)

Lahko bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila PREZISTA.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *alfentanil* (močno, kratko delujoče, protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, klotrimazol* (za zdravljenje glivičnih okužb). Vorikonazol se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (proti motnjam erekcije ali visokemu krvnemu tlaku v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *metadon* (za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *karbamazepin* (za preprečevanje epileptičnih napadov ali za zdravljenje določenih vrst nevrološke bolečine)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se uporablja v obliki za injiciranje, zoldipem* (pomirjevala)
- *risperidon, tioridazin* (za zdravljenje psihiatričnih stanj)

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

### **Zdravilo PREZISTA skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo PREZISTA».

### **Nosečnost in dojenje**

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, načrtujete nosečnost ali če dojite. Med nosečnostjo in dojenjem ne smete jemati zdravila PREZISTA, razen če vam jemanje izrecno naroči vaš zdravnik. Ženskam okuženim s HIV, dojenje odsvetujejo zaradi možnosti okužbe dojenčka s HIV preko vašega mleka in zaradi neznanih učinkov zdravila na vašega dojenčka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne upravljajte s stroji in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila PREZISTA omotični..

### 3. Kako jemati zdravilo PREZISTA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmaceutom ali medicinsko sestro.

Tudi če se počutite bolje, ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Brez zdravnikovega navodila med zdravljenjem ne smete spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### **Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 15 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil otrokov zdravnik)**

Zdravnik bo določil dnevni odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 800 mg zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti.

<b>telesna masa</b>	<b>en odmerek zdravila PREZISTA je</b>	<b>en odmerek ritonavirja<sup>a</sup> je</b>
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

#### **Odmerek za otroke starejše od 3 let in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Zdravnik bo določil ali je za vašega otroka primernejše odmerjanje enkrat na dan ali dvakrat na dan. Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 600 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal koliko tablet zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti. Obstajajo tudi tablete drugih jakosti in zdravnik lahko predpiše določeno kombinacijo tablet, da doseže primeren odmerek. Na voljo je tudi zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija. Vaš zdravnik bo določil ali so za otroka bolj primerne PREZISTA tablete ali pa peroralna suspenzija.

#### **Odmerjanje dvakrat na dan**

<b>telesna masa:</b>	<b>en odmerek je:</b>
med 15 in 30 kilogrami	375 miligramov zdravila PREZISTA + 50 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
med 30 in 40 kilogrami	450 miligramov zdravila PREZISTA + 60 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
več kot 40 kilogramov	600 miligramov zdravila PREZISTA + 100 miligramov ritonavirja dvakrat na dan

\* Za otroke, stare 12 let ali starejše in s telesno maso najmanj 40 kg bo zdravnik določil ali lahko uporabljajo 800 miligramski odmerek zdravila PREZISTA enkrat na dan. Ta odmerek se ne da doseči s 75 –miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila PREZISTA.

#### **Odmerjanje enkrat na dan**

<b>telesna masa</b>	<b>en odmerek zdravila PREZISTA je</b>	<b>en odmerek ritonavirja<sup>a</sup> je</b>
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov

med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

#### **Navodila za otroke**

- Otrok mora zdravilo PREZISTA vedno zaužiti skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Predpisani odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja mora otrok zaužiti dvakrat na dan ali enkrat na dan. Če se otroku predpiše zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, mora vzeti en odmerek zjutraj in enega zvečer. Otrokov zdravnik bo določil najprimernejši odmerek za vašega otroka.
- Otrok mora zdravilo PREZISTA zaužiti s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Otrok mora tablete pogoltniti s pijačo, kot je voda ali mleko.

#### **Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)**

Potrebovali boste odmerek, ki se ga ne da doseči s 75-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila PREZISTA.

#### **Odmerek za odrasle, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Odmerek je lahko:

- 600 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 300 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 600 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.  
ALI
- 800 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan.  
400-miligramske in 800-miligramske tablete zdravila PREZISTA se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 miligramov.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

#### **Navodila za odrasle**

- Zdravilo PREZISTA jemljite vedno skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Zjutraj vzemite 600 miligramov zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zvečer vzemite 600 miligramov zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zdravilo PREZISTA jemljite s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- 75-miligramske, 150-miligramske tablete in 100 miligramov na mililiter peroralne suspenzije zdravila PREZISTA so namenjene uporabi pri otrocih, vendar jih v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

#### **Snemanje zaporke, varne za otroke**



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo odprete takole:

- Potisnite plastično navojno zaporko navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Snemite odvito zaporko.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREZISTA, kot bi smeli**

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo PREZISTA**

Če to opazite **v 6 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in hrano. Če to opazite **po 6 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

**Ne prenehajte jemati zdravila PREZISTA, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom**  
Terapija proti okužbi s HIV lahko izboljša vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA. Najprej se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če opazite katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.**

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden vam bo predpisal zdravilo PREZISTA. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C bo vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma občutljivost na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se obrnete na zdravnika, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom PREZISTA.

Druga klinično pomembna resna neželena učinki sta bila sladkorna bolezen (pogosto)in vnetje trebušne slinavke (občasno).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, napenjanje
- glavobol, utrujenost, omotica, zaspanost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečina v rokah ali nogah, izguba moči, nezmožnost zaspati

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v prsih, spremembe elektrokardiograma, hitro bitje srca
- zmanjšana ali nenavadna občutljivost kože, zbadanje, motnje pozornosti, izguba spomina, težave z ravnotežjem
- težave z dihanjem, kašelj, krvavenje iz nosu, draženje grla
- vnetje želodca ali ust, zgaga, siljenje na bruhanje, suha usta, bolečina v trebuhu, zaprtje, spahovanje
- odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, oteženo izločanje urina, pogosto ali zvečano uriniranje, včasih tudi ponoči
- koprivnica, zelo otečena koža in druga tkiva (najpogosteje ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči v mišicah, bolečine v okončinah, osteoporoza
- upočasnjeno delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test.

- visok krvni tlak, zardevanje
- rdeče ali suhe oči
- zvišana telesna temperatura, oteklina spodnjih okončin zaradi tekočine, bolehnost, razdražljivost, bolečina
- znaki okužbe, herpes simplex
- motnje erekcije, zvečanje dojk
- težave s spanjem, zaspanost, depresija, tesnoba, nenavadne sanje, zmanjšanje spolne sle

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS (hud izpuščaj, ki ga včasih spremlja zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, zvečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvice ali pljuča)
- srčni infarkt, počasno bitje srca, palpitacije (močno bitje srca)
- motnje vida
- mrzlica, nenavadno počutje
- stanje zmedenosti ali dezorientacije, spremembe razpoloženja, nemir
- omedlevica, epileptični napadi, spremembe ali izguba okusa
- razjede v ustih, bruhanje krvi, vnetje ustnic, suha usta, obložen jezik
- izcedek iz nosu
- razjede na koži, suha koža
- okorelost mišic ali sklepov, bolečina v sklepih z vnetjem ali brez vnetja
- spremembe v vrednostih nekaterih krvnih celic ali kemijskih parametrov. To pokažejo rezultati testov krvi/urina, ki vam jih bo razložil zdravnik. Primer je npr. zvečanje števila nekaterih belih krvnih celic.

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi s HIV, v katero sodi tudi zdravilo PREZISTA. To so:

- mišične bolečine, občutljivost ali šibkost. V redkih primerih so bile te mišične težave resne,

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila PREZISTA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na plastičnem vsebniku poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila PREZISTA niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo PREZISTA**

- Zdravilna učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 75 miligramov darunavirja (v obliki etanolata).



- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, krospovidon, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje polivinilalkohol (delno hidroliziran), makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec.

### **Izgled zdravila PREZISTA in vsebina pakiranja**

Filmsko obložena, bela ovalna tableta z oznako TMC na eni strani in 75 na drugi. 480 tablet v plastičnem vsebniku.

Zdravilo PREZISTA je na voljo v tudi obliki 150-miligramskih, 300-miligramskih, 400-miligramskih, 600-miligramskih, 800-miligramskih filmsko obloženih tablet in v obliki 100 miligramov/mililiter peroralne suspenzije.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdelovalec**

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

#### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżeczka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Navodilo za uporabo

### PREZISTA 150 mg filmsko obložene tablete darunavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA
3. Kako jemati zdravilo PREZISTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREZISTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo PREZISTA?**

Zdravilo PREZISTA vsebuje zdravilno učinkovino darunavir. PREZISTA je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. PREZISTA deluje tako, da zmanjša količino HIV v telesu. Tako okrepi vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za nastanek bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

##### **Za kaj ga uporabljamo?**

Zdravilo PREZISTA uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 3 let s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so okuženi z virusom HIV in so že uporabljali druga protiretrovirusna zdravila.

Zdravilo PREZISTA je treba jemati skupaj z majhnimi odmerki ritonavirja in drugimi zdravili proti okužbi s HIV. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA**

##### **Ne jemljite zdravila PREZISTA**

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

##### **Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>astemizol</i> ali <i>terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>triazolam</i> in <i>peroralni</i> (zaužit skozi usta) <i>midazolam</i>	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih želodčnih bolezní ali motenj
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami in/ali jetri)	zdravljenje putike
<i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> ( <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> in <i>metilergonovin</i> )	zdravljenje migrene in glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i> in <i>sistemske dani lidokain</i>	zdravljenje določenih bolezní srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>lovastatin</i> in <i>simvastatin</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot zdravilo PREZISTA
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov ploščic pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad

Zdravila PREZISTA ne smete jemati sočasno z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila PREZISTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo PREZISTA ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo PREZISTA, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo PREZISTA se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogosteje (večinoma blagi do zmerni), kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

Zdravilo PREZISTA je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se s svojim zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo PREZISTA.

### Pogovorite se z zdravnikom o svojem zdravstvenem stanju PRED in MED zdravljenjem

Prebrati morate naslednje točke in svojemu zdravniku povedati, če kaj od tega velja za vas.

- Povejte svojemu zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo PREZISTA.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo PREZISTA, lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršne koli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo

s HIV in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.

- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo PREZISTA lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če ste **preobčutljivi (alergični) na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte svojemu zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

### Otroci

Zdravila PREZISTA se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

### Druga zdravila in zdravilo PREZISTA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom PREZISTA. Navedena so zgoraj pod naslovom 'Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:'.

Večinoma se zdravilo PREZISTA lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Zdravilo PREZISTA z ritonavirjem ni bilo preskušano v kombinaciji z vsemi ZP (zaviralci proteaz) in se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zaviralci proteaz HIV. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmerek drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem katera zdravila se sme kombinirati.

Učinki zdravila PREZISTA so lahko zmanjšani, če jemljete katerega od naslednjih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *fenobarbital, fenitoin* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *telaprevir, boceprevir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV)

Zdravilo PREZISTA lahko vpliva na učinke drugih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil; zdravnik bo morda moral preverjati vašo kri.

- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo PREZISTA bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za mišične bolezni. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zdravljenje imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil. Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne preiskave.
- *flutikazon, budezolid* (za nadzor astme). Uporablja se lahko samo po oceni zdravnika in pod njegovim nadzorom, zaradi pojava neželenih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za zdravljenje raka)
- *prednizon* (kortikosteroid)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)

Lahko bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila PREZISTA.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *alfentanil* (močno, kratko delujoče, protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, klotrimazol* (za zdravljenje glivičnih okužb). Vorikonazol se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (proti motnjam erekcije ali visokemu krvnemu tlaku v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *metadon* (za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *karbamazepin* (za preprečevanje epileptičnih napadov ali za zdravljenje določenih vrst nevrološke bolečine)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se uporablja v obliki za injiciranje, zoldipem* (pomirjevala)
- *risperidon, tioridazin* (za zdravljenje psihiatričnih stanj)

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

### **Zdravilo PREZISTA skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo PREZISTA».

### **Nosečnost in dojenje**

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, načrtujete nosečnost ali če dojite. Med nosečnostjo in dojenjem ne smete jemati zdravila PREZISTA, razen če vam jemanje izrecno naroči vaš zdravnik. Ženskam okuženim s HIV, dojenje odsvetujejo zaradi možnosti okužbe dojenčka s HIV preko vašega mleka in zaradi neznanih učinkov zdravila na vašega dojenčka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne upravljajte s stroji in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila PREZISTA omotični.

### 3. Kako jemati zdravilo PREZISTA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Tudi če se počutite bolje, ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Brez zdravnikovega navodila med zdravljenjem ne smete spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### **Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 15 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil otrokov zdravnik)**

Zdravnik bo določil dnevni odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 800 mg zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti.

telesna masa	en odmerek zdravila PREZISTA je	en odmerek ritonavirja <sup>a</sup> je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

#### **Odmerek za otroke starejše od 3 let in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Zdravnik bo določil ali je za vašega otroka primernejše odmerjanje enkrat na dan ali dvakrat na dan. Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 600 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal koliko tablet zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti. Obstajajo tudi tablete drugih jakosti in zdravnik lahko predpiše določeno kombinacijo tablet, da doseže primeren odmerek. Na voljo je tudi zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija. Vaš zdravnik bo določil ali so za otroka bolj primerne PREZISTA tablete ali pa peroralna suspenzija.

#### **Odmerjanje dvakrat na dan**

telesna masa:	en odmerek je:
med 15 in 30 kilogrami	375 miligramov zdravila PREZISTA + 50 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
med 30 in 40 kilogrami	450 miligramov zdravila PREZISTA + 60 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
več kot 40 kilogramov	600 miligramov zdravila PREZISTA + 100 miligramov ritonavirja dvakrat na dan

\* Za otroke, stare 12 let ali starejše in s telesno maso najmanj 40 kg bo zdravnik določil ali lahko uporabljajo 800 miligramski odmerek zdravila PREZISTA enkrat na dan. Ta odmerek se ne da doseči s 150-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila PREZISTA.

#### **Odmerjanje enkrat na dan**

telesna masa	en odmerek zdravila PREZISTA je	en odmerek ritonavirja <sup>a</sup> je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov



med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

#### **Navodila za otroke**

- Otok mora zdravilo PREZISTA vedno zaužiti skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Predpisani odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja mora otrok zaužiti dvakrat na dan ali enkrat na dan. Če se otroku predpiše zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, mora vzeti en odmerek zjutraj in enega zvečer. Otrokov zdravnik bo določil najprimernejši odmerek za vašega otroka.
- Otok mora zdravilo PREZISTA zaužiti s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Otok mora tablete pogoltniti s pijačo, kot je voda ali mleko.

#### **Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)**

Potrebovali boste odmerek, ki se ga ne da doseči s 150-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila PREZISTA.

#### **Odmerek za odrasle, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Odmerek je lahko:

- 600 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 300 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 600 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.  
ALI
- 800 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan.  
400-miligramske in 800-miligramske tablete se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 miligramov.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

#### **Navodila za odrasle**

- Zdravilo PREZISTA jemljite vedno skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Zjutraj vzemite 600 miligramov zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zvečer vzemite 600 miligramov zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zdravilo PREZISTA jemljite s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- 75-miligramske, 150-miligramske tablete in 100 miligramov na mililiter peroralne suspenzije zdravila PREZISTA so namenjene uporabi pri otrocih, vendar jih v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

#### **Snemanje zaporke, varne za otroke**



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo odprete takole:

- Potisnite plastično navojno zaporko navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Snemite odvito zaporko.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREZISTA, kot bi smeli**

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo PREZISTA**

Če to opazite **v 6 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in hrano. Če to opazite **po 6 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

**Ne prenehajte jemati zdravila PREZISTA, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom**  
Terapija proti okužbi s HIV lahko izboljša vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA. Najprej se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če opazite katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.**

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden vam bo predpisal zdravilo PREZISTA. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C bo vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma občutljivost na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se obrnete na zdravnika, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom PREZISTA.

Druga klinično pomembna resna neželena učinki sta bila sladkorna bolezen (pogosto)in vnetje trebušne slinavke (občasno).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, napenjanje
- glavobol, utrujenost, omotica, zaspanost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečina v rokah ali nogah, izguba moči, nezmožnost zaspati

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v prsih, spremembe elektrokardiograma, hitro bitje srca
- zmanjšana ali nenavadna občutljivost kože, zbadanje, motnje pozornosti, izguba spomina, težave z ravnotežjem
- težave z dihanjem, kašelj, krvavenje iz nosu, draženje grla
- vnetje želodca ali ust, zgaga, siljenje na bruhanje, suha usta, bolečina v trebuhu, zaprtje, spahovanje
- odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, oteženo izločanje urina, pogosto ali zvečano uriniranje, včasih tudi ponoči
- koprivnica, zelo otečena koža in druga tkiva (najpogosteje ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči v mišicah, bolečine v okončinah, osteoporoza
- upočasnjeno delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test.

- visok krvni tlak, zardevanje
- rdeče ali suhe oči
- zvišana telesna temperatura, otekline spodnjih okončin zaradi tekočine, bolehnost, razdražljivost, bolečina
- znaki okužbe, herpes simplex
- motnje erekcije, zvečanje dojk
- težave s spanjem, zaspanost, depresija, tesnoba, nenavadne sanje, zmanjšanje spolne sle

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS (hud izpuščaj, ki ga včasih spremlja zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, zvečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvice ali pljuča)
- srčni infarkt, počasno bitje srca, palpitacije (močno bitje srca)
- motnje vida
- mrzlica, nenavadno počutje
- stanje zmedenosti ali dezorientacije, spremembe razpoloženja, nemir
- omedlevica, epileptični napadi, spremembe ali izguba okusa
- razjede v ustih, bruhanje krvi, vnetje ustnic, suha usta, obložen jezik
- izcedek iz nosu
- razjede na koži, suha koža
- okorelost mišic ali sklepov, bolečina v sklepih z vnetjem ali brez vnetja
- spremembe v vrednostih nekaterih krvnih celic ali kemijskih parametrov. To pokažejo rezultati testov krvi/urina, ki vam jih bo razložil zdravnik. Primer je npr. zvečanje števila nekaterih belih krvnih celic.

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi s HIV, v katero sodi tudi zdravilo PREZISTA. To so:

- mišične bolečine, občutljivost ali šibkost. V redkih primerih so bile te mišične težave resne,

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila PREZISTA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na plastičnem vsebniku poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila PREZISTA niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo PREZISTA**

- Zdravilna učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 150 miligramov darunavirja (v obliki etanolata).

- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, krosповidon, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje polivinilalkohol (delno hidroliziran), makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec.

### **Izgled zdravila PREZISTA in vsebina pakiranja**

Filmsko obložena, bela ovalna tableta z oznako TMC na eni strani in 150 na drugi. 240 tablet v plastičnem vsebniku.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki 75-miligramskih, 300-miligramskih, 400-miligramskih, 600-miligramskih, 800-miligramskih filmsko obloženih tablet in v obliki 100 miligramov/mililiter peroralne suspenzije.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdelovalec**

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

#### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżeczka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Navodilo za uporabo

### PREZISTA 300 mg filmsko obložene tablete darunavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA
3. Kako jemati zdravilo PREZISTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREZISTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo PREZISTA?**

Zdravilo PREZISTA vsebuje zdravilno učinkovino darunavir. PREZISTA je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. PREZISTA deluje tako, da zmanjša količino HIV v telesu. Tako okrepi vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za nastanek bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

##### **Za kaj ga uporabljamo?**

Zdravilo PREZISTA uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 3 let s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so okuženi z virusom HIV in so že uporabljali druga protiretrovirusna zdravila.

Zdravilo PREZISTA je treba jemati skupaj z majhnimi odmerki ritonavirja in drugimi zdravili proti okužbi s HIV. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA**

##### **Ne jemljite zdravila PREZISTA**

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

##### **Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>astemizol</i> ali <i>terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>triazolam</i> in <i>peroralni</i> (zaužit skozi usta) <i>midazolam</i>	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih želodčnih bolezní ali motenj
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami in/ali jetri)	zdravljenje putike
<i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> ( <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> in <i>metilergonovin</i> )	zdravljenje migrene in glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i> in <i>sistemsko dani lidokain</i>	zdravljenje določenih bolezní srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>lovastatin</i> in <i>simvastatin</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot zdravilo PREZISTA
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov ploščic pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad

Zdravila PREZISTA ne smete jemati sočasno z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila PREZISTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo PREZISTA ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo PREZISTA, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo PREZISTA se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogosteje (večinoma blagi do zmerni), kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

Zdravilo PREZISTA je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se s svojim zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo PREZISTA.

### Pogovorite se z zdravnikom o svojem zdravstvenem stanju PRED in MED zdravljenjem

Prebrati morate naslednje točke in svojemu zdravniku povedati, če kaj od tega velja za vas.

- Povejte svojemu zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo PREZISTA.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo PREZISTA, lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV



in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.

- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo PREZISTA lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če ste **preobčutljivi (alergični) na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte svojemu zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

### Otroci

Zdravila PREZISTA se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

### Druga zdravila in zdravilo PREZISTA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom PREZISTA. Navedena so zgoraj pod naslovom 'Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:'.

Večinoma se zdravilo PREZISTA lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Zdravilo PREZISTA z ritonavirjem ni bilo preskušano v kombinaciji z vsemi ZP (zaviralci proteaz) in se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zaviralci proteaz HIV. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmerek drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem katera zdravila se sme kombinirati.

Učinki zdravila PREZISTA so lahko zmanjšani, če jemljete katerega od naslednjih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *fenobarbital, fenitoin* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *telaprevir, boceprevir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV)

Zdravilo PREZISTA lahko vpliva na učinke drugih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil; zdravnik bo morda moral preverjati vašo kri.

- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo PREZISTA bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za mišične bolezni. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zdravljenje imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil. Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne preiskave.
- *flutikazon, budezoid* (za nadzor astme). Uporablja se lahko samo po oceni zdravnika in pod njegovim nadzorom, zaradi pojava neželenih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za zdravljenje raka)
- *prednizon* (kortikosteroid)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)

Lahko bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila PREZISTA.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *alfentanil* (močno kratko delujoče zdravilo za injiciranje proti bolečinam, ki se uporablja pri operacijah)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, klotrimazol* (za zdravljenje glivičnih okužb). Vorikonazol se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (proti motnjam erekcije ali visokemu krvnemu tlaku v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *metadon* (za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *karbamazepin* (za preprečevanje epileptičnih napadov ali za zdravljenje določenih vrst nevrološke bolečine)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se uporablja v obliki za injiciranje, zoldipem* (pomirjevala)
- *risperidon, tioridazin* (za zdravljenje psihiatričnih stanj)

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

### **Zdravilo PREZISTA skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo PREZISTA».

### **Nosečnost in dojenje**

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, načrtujete nosečnost ali če dojite. Med nosečnostjo in dojenjem ne smete jemati zdravila PREZISTA, razen če vam jemanje izrecno naroči vaš zdravnik. Ženskam okuženim s HIV, dojenje odsvetujejo zaradi možnosti okužbe dojenčka s HIV preko vašega mleka in zaradi neznanih učinkov zdravila na vašega dojenčka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne upravljajte s stroji in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila PREZISTA omotični.

**Prezista tablete vsebujejo barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.**

### **3. Kako jemati zdravilo PREZISTA**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Tudi če se počutite bolje, ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Brez zdravnikovega navodila med zdravljenjem ne smete spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### **Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)**

Potrebovali boste odmerek zdravila PREZISTA, ki se ga ne da doseči s 300-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila PREZISTA

#### **Odmerek za odrasle, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Odmerek je lahko:

- 600 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 300 mg ali ena tableta zdravila PREZISTA po 600 mg) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.  
ALI
- 800 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 mg ali ena tableta zdravila PREZISTA po 800 mg) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan. PREZISTA 400-miligramske in 800-miligramske tablete se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 mg.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

#### **Navodila za odrasle**

- Zdravilo PREZISTA jemljite vedno skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Zjutraj vzemite dve 300-miligramski tableti PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zvečer vzemite dve 300-miligramski tableti PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zdravilo PREZISTA jemljite s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- 75-miligramske, 150-miligramske tablete in 100 miligramov na mililiter peroralne suspenzije zdravila PREZISTA so namenjene uporabi pri otrocih, vendar jih v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

#### **Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 15 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil otrokov zdravnik)**

Zdravnik bo določil dnevni odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 800 mg zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti.

<b>telesna masa</b>	<b>en odmerek zdravila PREZISTA je</b>	<b>en odmerek ritonavirja<sup>a</sup> je</b>
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

### **Odmerek za otroke starejše od 3 let in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejeli protiretrovirusno zdravljenje (to bo določil zdravnik)**

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Zdravnik bo določil ali je za vašega otroka primernejše odmerjanje enkrat na dan ali odmerjanje dvakrat na dan. Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 600 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal koliko tablet zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti. Obstajajo tudi tablete drugih jakosti in zdravnik lahko predpiše določeno kombinacijo tablet, da doseže primeren odmerek. Na voljo je tudi zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija. Vaš zdravnik bo določil ali so za otroka bolj primerne PREZISTA tablete ali pa peroralna suspenzija.

#### **Odmerjanje dvakrat na dan**

<b>telesna masa:</b>	<b>en odmerek je:</b>
med 15 in 30 kilogrami	375 miligramov zdravila PREZISTA + 50 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
med 30 in 40 kilogrami	450 miligramov zdravila PREZISTA + 60 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
več kot 40 kilogramov	600 miligramov zdravila PREZISTA + 100 miligramov ritonavirja dvakrat na dan

\* Za otroke, stare 12 let ali starejše in s telesno maso najmanj 40 kg bo zdravnik določil ali lahko uporabljajo 800 miligramski odmerek zdravila PREZISTA enkrat na dan. Ta odmerek se ne da doseči s 300-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila PREZISTA.

#### **Odmerjanje enkrat na dan**

<b>telesna masa</b>	<b>en odmerek zdravila PREZISTA je</b>	<b>en odmerek ritonavirja<sup>a</sup> je</b>
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

#### **Navodila za otroke**

- Otrok mora zdravilo PREZISTA vedno zaužiti skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Predpisani odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja mora otrok zaužiti dvakrat na dan ali enkrat na dan. Če se otroku predpiše zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, mora vzeti en odmerek zjutraj in enega zvečer. Otrokov zdravnik bo določil najprimernejši odmerek za vašega otroka.
- Otrok mora zdravilo PREZISTA zaužiti s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Otrok mora tablete pogoltniti s pijačo, kot je voda ali mleko.

#### **Snemanje zaporke, varne za otroke**



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo odprete takole:

- Potisnite plastično navojno zaporko navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Snemite odvitno zaporko.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREZISTA, kot bi smeli**

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo PREZISTA**

Če to opazite **v 6 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in hrano. Če to opazite **po 6 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Ne prenehajte jemati zdravila PREZISTA, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom**

Terapija proti okužbi s HIV lahko izboljša vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA. Najprej se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Če opazite katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.**

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden vam bo predpisal zdravilo PREZISTA. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C bo vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma občutljivost na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se obrnete na zdravnika, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom PREZISTA.

Druga klinično pomembna resna neželena učinki sta bila sladkorna bolezen (pogosto) in vnetje trebušne slinavke (občasno).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, napenjanje
- glavobol, utrujenost, omotica, zaspanost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečina v rokah ali nogah, izguba moči, nezmožnost zaspati

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v prsih, spremembe elektrokardiograma, hitro bitje srca
- zmanjšana ali nenavadna občutljivost kože, zbadanje, motnje pozornosti, izguba spomina, težave z ravnotežjem
- težave z dihanjem, kašelj, krvavenje iz nosu, draženje grla
- vnetje želodca ali ust, zgaga, siljenje na bruhanje, suha usta, bolečina v trebuhu, zaprtje, spahovanje
- odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, oteženo izločanje urina, pogosto ali zvečano uriniranje, včasih tudi ponoči

- koprivnica, zelo otečena koža in druga tkiva (najpogosteje ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči v mišicah, bolečine v okončinah, osteoporoza
- upočasnjeno delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test.
- visok krvni tlak, zardevanje
- rdeče ali suhe oči
- zvišana telesna temperatura, oteklina spodnjih okončin zaradi tekočine, bolehnost, razdražljivost, bolečina
- znaki okužbe, herpes simplex
- motnje erekcije, zvečanje dojk
- težave s spanjem, zaspanost, depresija, tesnoba, nenavadne sanje, zmanjšanje spolne sle

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS (hud izpuščaj, ki ga včasih spremlja zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, zvečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvice ali pljuča)
- srčni infarkt, počasno bitje srca, palpitacije (močno bitje srca)
- motnje vida
- mrzlica, nenavadno počutje
- stanje zmedenosti ali dezorientacije, spremembe razpoloženja, nemir
- omedlevica, epileptični napadi, spremembe ali izguba okusa
- razjede v ustih, bruhanje krvi, vnetje ustnic, suha usta, obložen jezik
- izcedek iz nosu
- razjede na koži, suha koža
- okorelost mišic ali sklepov, bolečina v sklepih z vnetjem ali brez vnetja
- spremembe v vrednostih nekaterih krvnih celic ali kemijskih parametrov. To pokažejo rezultati testov krvi/urina, ki vam jih bo razložil zdravnik. Primer je npr. zvečanje števila nekaterih belih krvnih celic.

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi s HIV, v katero sodi tudi zdravilo PREZISTA. To so:

- mišične bolečine, občutljivost ali šibkost. V redkih primerih so bile te mišične težave resne,

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila PREZISTA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na platenki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila PREZISTA niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo PREZISTA

- Zdravilna učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 300 miligramov darunavirja (v obliki etanolata).
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, krosповidon, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje polivinilalkohol (delno hidroliziran), makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec, barvilo oranžno FCF (E110).

### Izgled zdravila PREZISTA in vsebina pakiranja

Filmsko obložena, oranžna ovalna tableta z oznako TMC114 na eni strani in 300MG na drugi. 120 tablet v plastičnem vsebniku.

Zdravilo PREZISTA je va voljo tudi v obliki 75-miligramskih, 150-miligramskih, 400-miligramskih, 600-miligramskih, 800-miligramskih filmsko obloženih tablet in v obliki 100 miligramov/mililiter peroralne suspenzije.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalec

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### Malta

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300



**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Navodilo za uporabo

### PREZISTA 400 mg filmsko obložene tablete darunavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA
3. Kako jemati zdravilo PREZISTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREZISTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo PREZISTA?**

Zdravilo PREZISTA vsebuje zdravilno učinkovino darunavir. PREZISTA je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. PREZISTA deluje tako, da zmanjša količino HIV v telesu. Tako okrepi vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za nastanek bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

##### **Za kaj ga uporabljamo?**

Zdravilo PREZISTA 400 miligramov uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok (starih 3 leta ali starejših in s telesno maso najmanj 40 kg), ki so okuženi z virusom HIV in

- še niso prejeli nobenega drugega protiretrovirusnega zdravila.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik).

Zdravilo PREZISTA je treba jemati skupaj z majhnimi odmerki kobicistata ali ritonavirja in drugimi zdravili proti okužbi s HIV. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA**

##### **Ne jemljite zdravila PREZISTA**

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na kobicistat oziroma ritonavir,
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

##### **Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>astemizol</i> ali <i>terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>triazolam</i> in <i>peroralni</i> (zaužit skozi usta) <i>midazolam</i>	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih želodčnih bolezní ali motenj
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami in/ali jetri)	zdravljenje putike
<i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> ( <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> in <i>metilergonovin</i> )	zdravljenje migrene in glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i> in <i>sistemsko dani lidokain</i>	zdravljenje določenih bolezní srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>lovastatin</i> in <i>simvastatin</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot zdravilo PREZISTA
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja krvnih ploščic pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad

Zdravila PREZISTA ne smete jemati sočasno z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila PREZISTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo PREZISTA ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo PREZISTA, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo PREZISTA se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogosteje (večinoma blagi do zmerni), kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

Zdravilo PREZISTA je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se s svojim zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo PREZISTA.

### Pogovorite se z zdravnikom o svojem zdravstvenem stanju PRED in MED zdravljenjem

Prebrati morate naslednje točke in svojemu zdravniku povedati, če kaj od tega velja za vas.

- Povejte svojemu zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo PREZISTA.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo PREZISTA, lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV

in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.

- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo PREZISTA lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če ste **preobčutljivi (alergični) na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte svojemu zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

### Otroci in mladostniki

Zdravila PREZISTA 400 miligramov se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let ali s telesno maso manj kot 15 kg.

### Druga zdravila in zdravilo PREZISTA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom PREZISTA. Navedena so zgoraj pod naslovom 'Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:'.

Večinoma se zdravilo PREZISTA lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Zdravilo PREZISTA s kobicistatom ali ritonavirjem ni bilo preskušano v kombinaciji z vsemi ZP (zaviralci proteaz) in se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zaviralci proteaz HIV. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmerek drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem katera zdravila se sme kombinirati.

Učinki zdravila PREZISTA so lahko zmanjšani, če jemljete katerega od naslednjih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *fenobarbital, fenitoin* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *telaprevir, boceprevir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV)

Zdravilo PREZISTA lahko vpliva na učinke drugih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil; zdravnik bo morda moral preverjati vašo kri.

- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo PREZISTA bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za mišične bolezni. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zdravljenje imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil. Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne preiskave.
- *flutikazon, budezoid* (za nadzor astme). Uporablja se lahko samo po oceni zdravnika in pod njegovim nadzorom, zaradi pojava neželenih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za zdravljenje raka)
- *prednizon* (kortikosteroid)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)

Lahko bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila PREZISTA.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *alfentanil* (močno, kratko delujoče, protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za zdravljenje glivičnih okužb). Vorikonazol se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (proti motnjam erekcije ali visokemu krvnemu tlaku v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *metadon* (za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *karbamazepin* (za preprečevanje epileptičnih napadov ali za zdravljenje določenih vrst nevrološke bolečine)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se uporablja v obliki za injiciranje, zoldipem* (pomirjevala)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za zdravljenje psihiatričnih stanj)
- *metformin* (za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2)

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

### **Zdravilo PREZISTA skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo PREZISTA».

### **Nosečnost in dojenje**

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, načrtujete nosečnost ali če dojite. Med nosečnostjo in dojenjem ne smete jemati zdravila PREZISTA, razen če vam jemanje izrecno naroči vaš zdravnik. Ženskam okuženim s HIV, dojenje odsvetujejo zaradi možnosti okužbe dojenčka s HIV preko vašega mleka in zaradi neznanih učinkov zdravila na vašega dojenčka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne upravljajte s stroji in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila PREZISTA omotični.

**Prezista tablete vsebujejo barvilo sončno rumeno FCF (E110)**, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

### **3. Kako jemati zdravilo PREZISTA**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Tudi če se počutite bolje, ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA in kobicistata ali ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Brez zdravnikovega navodila med zdravljenjem ne smete spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

400-miligramske tablete zdravila PREZISTA se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 miligramov.

#### **Odmerek za odrasle, ki še niste prejeli protiretrovirusnega zdravljenja (to bo določil vaš zdravnik)**

Običajni odmerek zdravila PREZISTA je 800 miligramov (dve 400-miligramski tableti zdravila PREZISTA ali ena 800-miligramska tableta zdravila PREZISTA) enkrat na dan.

Zdravilo PREZISTA morate jemati vsak dan in vedno skupaj s 150 miligrami kobicistata ali 100 miligrami ritonavirja in hrano. Brez kobicistata ali ritonavirja in hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. 30 minut preden vzamete zdravilo PREZISTA in kobicistat ali ritonavir morate pojesti obrok ali prigrizek. Vrsta hrane ni pomembna.

Tudi če se počutite bolje, zdravila PREZISTA in kobicistata ali ritonavirja ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

#### **Navodila za odrasle**

- Enkrat na dan, vsak dan vzemite dve 400-miligramski tableti istočasno.
- Zdravilo PREZISTA vzemite vedno skupaj s 150 miligrami kobicistata ali 100 miligrami ritonavirja.
- Zdravilo PREZISTA vzemite skupaj s hrano.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- Po navodilih zdravnika, vzemite tudi ostala zdravila proti HIV, ki jih uporabljate v kombinaciji z zdraviloma PREZISTA in kobicistat ali ritonavir.
- Zdravilo PREZISTA 100 miligramov na mililiter peroralna suspenzija je namenjena za uporabo pri otrocih, vendar jo v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

#### **Odmerek za odrasle, ki ste že prejeli protiretrovirusno zdravljenje (to bo določil vaš zdravnik)**

Odmerek je lahko:

- 800 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) skupaj s 150 miligrami kobicistata ali 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan.  
ALI
- 600 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 300 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 600 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

### **Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)**

- Običajni odmerek zdravila PREZISTA je 800 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali 1 tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan.

### **Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Odmerjanje je naslednje:

- 800 miligramov zdravila PREZISTA (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali 1 tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan  
ALI
- 600 miligramov zdravila PREZISTA (dve tableti zdravila PREZISTA po 300 miligramov ali 1 tableta zdravila PREZISTA po 600 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

### **Navodila za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg**

- Vzemite 800 miligramov zdravila PREZISTA (2 tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali 1 tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) vsak dan ob istem času, enkrat na dan.
- Zdravilo PREZISTA vzemite vedno skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zdravilo PREZISTA jemljite s hrano.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- Po navodilih zdravnika, vzemite tudi ostala zdravila proti HIV, ki jih uporabljate v kombinaciji z zdraviloma PREZISTA in ritonavir.

### **Snemanje zaporke, varne za otroke**



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo lahko odprete takole:

- Potisnite plastično navojno zaporko navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Snemite odvito zaporko.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREZISTA, kot bi smeli**

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo PREZISTA**

Če to opazite **v 12 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite s kobicistatom ali z ritonavirjem in hrano. Če to opazite **po 12 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Ne prenehajte jemati zdravila PREZISTA, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom**

Terapija proti okužbi s HIV lahko izboljša vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA. Najprej se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Če opazite katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.**

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden vam bo predpisal zdravilo PREZISTA. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C bo vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma občutljivost na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se obrnete na zdravnika, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom PREZISTA.

Druga klinično pomembna resna neželena učinki sta bila sladkorna bolezen (pogosto) in vnetje trebušne slinavke (občasno).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, napenjanje
- glavobol, utrujenost, omotica, zaspanost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečina v rokah ali nogah, izguba moči, nezmožnost zaspati

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v prsih, spremembe elektrokardiograma, hitro bitje srca
- zmanjšana ali nenavadna občutljivost kože, zbadanje, motnje pozornosti, izguba spomina, težave z ravnotežjem
- težave z dihanjem, kašelj, krvavenje iz nosu, draženje grla
- vnetje želodca ali ust, zgaga, siljenje na bruhanje, suha usta, bolečina v trebuhu, zaprtje, spahovanje
- odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, oteženo izločanje urina, pogosto ali zvečano uriniranje, včasih tudi ponoči
- koprivnica, zelo otečena koža in druga tkiva (najpogosteje ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči v mišicah, bolečine v okončinah, osteoporoza
- upočasnjeno delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test.
- visok krvni tlak, zardevanje
- rdeče ali suhe oči
- zvišana telesna temperatura, otekline spodnjih okončin zaradi tekočine, bolehnost, razdražljivost, bolečina
- znaki okužbe, herpes simplex
- motnje erekcije, zvečanje dojk
- težave s spanjem, zaspanost, depresija, tesnoba, nenavadne sanje, zmanjšanje spolne sle

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS (hud izpuščaj, ki ga včasih spremlja zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, zvečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvice ali pljuča)
- srčni infarkt, počasno bitje srca, palpitacije (močno bitje srca)
- motnje vida
- mrzlica, nenavadno počutje



- stanje zmedenosti ali dezorientacije, spremembe razpoloženja, nemir
- omedlevica, epileptični napadi, spremembe ali izguba okusa
- razjede v ustih, bruhanje krvi, vnetje ustnic, suha usta, obložen jezik
- izcedek iz nosu
- razjede na koži, suha koža
- okorelost mišic ali sklepov, bolečina v sklepih z vnetjem ali brez vnetja
- spremembe v vrednostih nekaterih krvnih celic ali kemijskih parametrov. To pokažejo rezultati testov krvi/urina, ki vam jih bo razložil zdravnik. Primer je npr. zvečanje števila nekaterih belih krvnih celic.

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi s HIV, v katero sodi tudi zdravilo PREZISTA. To so:

- mišične bolečine, občutljivost ali šibkost. V redkih primerih so bile te mišične težave resne,

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila PREZISTA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na plastičnem vsebniku poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila PREZISTA niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo PREZISTA**

- Zdravilna učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 400 miligramov darunavirja (v obliki etanolata).
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, krosповidon, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje polivinilalkohol (delno hidroliziran), makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec, barvilo sončno rumeno FCF (E110).

### **Izgled zdravila PREZISTA in vsebina pakiranja**

Filmsko obložena, svetlo oranžna ovalna tableta z oznako TMC na eni strani in 400MG na drugi. 60 tablet v plastičnem vsebniku.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki 75-miligramskih, 150-miligramskih, 300-miligramskih, 600-miligramskih, 800-miligramskih filmsko obloženih tablet in v obliki 100 miligramov/mililiter peroralne raztopine.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdellovalec**

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Navodilo za uporabo

### PREZISTA 600 mg filmsko obložene tablete darunavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA
3. Kako jemati zdravilo PREZISTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREZISTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo PREZISTA?**

Zdravilo PREZISTA vsebuje zdravilno učinkovino darunavir. PREZISTA je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. PREZISTA deluje tako, da zmanjša količino HIV v telesu. Tako okrepi vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za nastanek bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

##### **Za kaj ga uporabljamo?**

Zdravilo PREZISTA uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 3 let s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so okuženi z virusom HIV in so že uporabljali druga protiretrovirusna zdravila.

Zdravilo PREZISTA je treba jemati skupaj z majhnimi odmerki ritonavirja in drugimi zdravili proti okužbi s HIV. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA**

##### **Ne jemljite zdravila PREZISTA**

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

##### **Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>astemizol</i> ali <i>terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>triazolam</i> in <i>peroralni</i> (zaužit skozi usta) <i>midazolam</i>	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih želodčnih bolezní ali motenj
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami in/ali jetri)	zdravljenje putike
<i>Pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> ( <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> in <i>metilergonovin</i> )	zdravljenje migrene in glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i> in <i>sistemska dani lidokain</i>	zdravljenje določenih bolezní srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>lovastatin</i> in <i>simvastatin</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot zdravilo PREZISTA
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov ploščic pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad

Zdravila PREZISTA ne smete jemati sočasno z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila PREZISTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo PREZISTA ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo PREZISTA, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo PREZISTA se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogosteje (večinoma blagi do zmerni), kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

Zdravilo PREZISTA je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se s svojim zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo PREZISTA.

### Pogovorite se z zdravnikom o svojem zdravstvenem stanju PRED in MED zdravljenjem

Prebrati morate naslednje točke in svojemu zdravniku povedati, če kaj od tega velja za vas.

- Povejte svojemu zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo PREZISTA.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo PREZISTA, lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV

in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.

- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo PREZISTA lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če ste **preobčutljivi (alergični) na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte svojemu zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

### Otroci

Zdravila PREZISTA se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

### Druga zdravila in zdravilo PREZISTA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom PREZISTA. Navedena so zgoraj pod naslovom 'Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:'.

Večinoma se zdravilo PREZISTA lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Zdravilo PREZISTA z ritonavirjem ni bilo preskušano v kombinaciji z vsemi ZP (zaviralci proteaz) in se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zaviralci proteaz HIV. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmerek drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem katera zdravila se sme kombinirati.

Učinki zdravila PREZISTA so lahko zmanjšani, če jemljete katerega od naslednjih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *fenobarbital, fenitoin* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *telaprevir, boceprevir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV)

Zdravilo PREZISTA lahko vpliva na učinke drugih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil; zdravnik bo morda moral preverjati vašo kri.

- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo PREZISTA bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za mišične bolezni. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zdravljenje imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil. Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne preiskave.
- *flutikazon, budezoid* (za nadzor astme). Uporablja se lahko samo po oceni zdravnika in pod njegovim nadzorom, zaradi pojava neželenih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za zdravljenje raka)
- *prednizon* (kortikosteroid)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)

Lahko bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila PREZISTA.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *alfentanil* (močno, kratko delujoče, protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, klotrimazol* (za zdravljenje glivičnih okužb). Vorikonazol se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (proti motnjam erekcije ali visokemu krvnemu tlaku v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *metadon* (za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *karbamazepin* (za preprečevanje epileptičnih napadov ali za zdravljenje določenih vrst nevrološke bolečine)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se uporablja v obliki za injiciranje, zoldipem* (pomirjevala)
- *risperidon, tioridazin* (za zdravljenje psihiatričnih stanj)

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

### **Zdravilo PREZISTA skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo PREZISTA».

### **Nosečnost in dojenje**

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, načrtujete nosečnost ali če dojite. Med nosečnostjo in dojenjem ne smete jemati zdravila PREZISTA, razen če vam jemanje izrecno naroči vaš zdravnik. Ženskam okuženim s HIV, dojenje odsvetujejo zaradi možnosti okužbe dojenčka s HIV preko vašega mleka in zaradi neznanih učinkov zdravila na vašega dojenčka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne upravljajte s stroji in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila PREZISTA omotični.

**Tablete zdravila PREZISTA vsebujejo barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.**

### 3. Kako jemati zdravilo PREZISTA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnikali, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Tudi če se počutite bolje, ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Brez zdravnikovega navodila med zdravljenjem ne smete spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### **Odmerek za odrasle, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)**

Potrebovali boste odmerek, ki se ga ne da doseči s 600-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila PREZISTA

#### **Odmerek za odrasle, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Odmerek je lahko:

- 600 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 300 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 600 miligramov) skupaj 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan. ALI
- 800 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) skupaj 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan. PREZISTA 400-miligramske in 800-miligramske tablete se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 miligramov.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

#### **Navodila za odrasle**

- Zdravilo PREZISTA jemljite vedno skupaj s ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Zjutraj vzemite eno 600-miligramsko tableto zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zvečer vzemite eno 600-miligramsko tableto zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zdravilo PREZISTA jemljite s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- 75-miligramske, 150-miligramske tablete in 100 miligramov na mililiter peroralna suspenzija zdravila PREZISTA so namenjene uporabi pri otrocih, vendar jih v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

#### **Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 15 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil otrokov zdravnik)**

Zdravnik bo določil dnevni odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 800 miligramov zdravila PREZISTA skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti.

telesna masa	en odmerek zdravila PREZISTA je	en odmerek ritonavirja <sup>a</sup> je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov



več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov
-----------------------	----------------	----------------

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

### Odmerek za otroke starejše od 3 let in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Zdravnik bo določil ali je za vašega otroka primernejše odmerjanje enkrat na dan ali odmerjanje dvakrat na dan. Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 600 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 miligramov zdravila PREZISTA, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan. Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila PREZISTA in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali peroralna raztopina) mora otrok zaužiti. Za ustrezno odmerjanje so na voljo manjše jakosti tablet. Na voljo je tudi zdravilo PREZISTA peroralna suspenzija. Vaš zdravnik bo določil ali so za otroka bolj primerne PREZISTA tablete ali peroralna suspenzija.

#### Odmerjanje dvakrat na dan

telesna masa	en odmerek je
med 15 in 30 kilogrami	375 miligramov zdravila PREZISTA + 50 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
med 30 in 40 kilogrami	450 miligramov zdravila PREZISTA + 60 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
več kot 40 kilogramov*	600 miligramov zdravila PREZISTA + 100 miligramov ritonavirja dvakrat na dan

\* Za otroke, stare 12 let ali starejše in s telesno maso najmanj 40 kilogramov bo zdravnik odločil ali lahko uporabljajo 800 miligramski odmerek zdravila PREZISTA enkrat na dan. Ta odmerek se ne da doseči s 600 –miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila PREZISTA.

#### Odmerjanje enkrat na dan

telesna masa	en odmerek zdravila PREZISTA je	en odmerek ritonavirja <sup>a</sup> je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

#### Navodila za otroke

- Otrok mora zdravilo PREZISTA vedno zaužiti skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati.
- Predpisani odmerek zdravil PREZISTA in ritonavirja mora otrok zaužiti dvakrat na dan ali enkrat na dan. Če se otroku predpiše zdravilo PREZISTA dvakrat na dan, mora vzeti en odmerek zjutraj in enega zvečer. Otrokov zdravnik bo določil najprimernejši odmerek za vašega otroka.
- Otrok mora zdravilo PREZISTA zaužiti s hrano. Brez hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Otrok mora tablete pogoltniti s pijačo, kot je voda ali mleko.
- 75-miligramske, 150-miligramske tablete in 100 miligramov/mililiter peroralna suspenzija zdravila PREZISTA so namenjene uporabi pri otrocih s telesno maso manjšo od 40 kilogramov, vendar se lahko uporabljajo tudi v nekaterih drugih primerih.

#### Snemanje zaporko, varne za otroke



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo odprete takole:

- Potisnite plastično navojno zaporko navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Snemite odvitno zaporko.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREZISTA, kot bi smeli**

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo PREZISTA**

Če to opazite **v 6 urah**, morate izpuščeni odmerek vzeti takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in hrano. Če to opazite **po 6 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Ne prenehajte jemati zdravila PREZISTA, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom**

Terapija proti okužbi s HIV lahko izboljša vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA. Najprej se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Če opazite katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.**

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden vam bo predpisal zdravilo PREZISTA. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C bo vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma občutljivost na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se obrnete na zdravnika, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom PREZISTA.

Druga klinično pomembna resna neželena učinki sta bila sladkorna bolezen (pogosto)in vnetje trebušne slinavke (občasno).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, napenjanje
- glavobol, utrujenost, omotica, zaspanost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečina v rokah ali nogah, izguba moči, nezmožnost zaspati

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v prsih, spremembe elektrokardiograma, hitro bitje srca
- zmanjšana ali nenavadna občutljivost kože, zbadanje, motnje pozornosti, izguba spomina, težave z ravnotežjem
- težave z dihanjem, kašelj, krvavenje iz nosu, draženje grla

- vnetje želodca ali ust, zgaga, siljenje na bruhanje, suha usta, bolečina v trebuhu, zaprtje, spahovanje
- odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, oteženo izločanje urina, pogosto ali zvečano uriniranje, včasih tudi ponoči
- koprivnica, zelo otečena koža in druga tkiva (najpogosteje ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči v mišicah, bolečine v okončinah, osteoporoza
- upočasnjeno delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test.
- visok krvni tlak, zardevanje
- rdeče ali suhe oči
- zvišana telesna temperatura, otekline spodnjih okončin zaradi tekočine, bolehnost, razdražljivost, bolečina
- znaki okužbe, herpes simplex
- motnje erekcije, zvečanje dojk
- težave s spanjem, zaspanost, depresija, tesnoba, nenavadne sanje, zmanjšanje spolne sle

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS (hud izpuščaj, ki ga včasih spremlja zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, zvečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvice ali pljuča)
- srčni infarkt, počasno bitje srca, palpitacije (močno bitje srca)
- motnje vida
- mrzlica, nenavadno počutje
- stanje zmedenosti ali dezorientacije, spremembe razpoloženja, nemir
- omedlevica, epileptični napadi, spremembe ali izguba okusa
- razjede v ustih, bruhanje krvi, vnetje ustnic, suha usta, obložen jezik
- izcedek iz nosu
- razjede na koži, suha koža
- okorelost mišic ali sklepov, bolečina v sklepih z vnetjem ali brez vnetja
- spremembe v vrednostih nekaterih krvnih celic ali kemijskih parametrov. To pokažejo rezultati testov krvi/urina, ki vam jih bo razložil zdravnik. Primer je npr. zvečanje števila nekaterih belih krvnih celic.

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi s HIV, v katero sodi tudi zdravilo PREZISTA. To so:

- mišične bolečine, občutljivost ali šibkost. V redkih primerih so bile te mišične težave resne,

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila PREZISTA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na plastičnem vsebniku poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila PREZISTA niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo PREZISTA

- Zdravilna učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 600 miligramov darunavirja (v obliki etanolata).
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, krosповidon, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje polivinilalkohol (delno hidroliziran), makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec, barvilo sončno rumeno FCF (E110).

### Izgled zdravila PREZISTA in vsebina pakiranja

Filmsko obložena, oranžna ovalna tableta z oznako TMC na eni strani in 600MG na drugi. 60 tablet v plastenki.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki 75-miligramskih, 150-miligramskih, 300-miligramskih, 400-miligramskih, 800-miligramskih filmsko obloženih tablet in v obliki 100 miligramov/mililiter peroralne raztopine.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdellovalec

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### Malta

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hłżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Navodilo za uporabo

### PREZISTA 800 mg filmsko obložene tablete darunavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA
3. Kako jemati zdravilo PREZISTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREZISTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo PREZISTA in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo PREZISTA?**

Zdravilo PREZISTA vsebuje zdravilno učinkovino darunavir. PREZISTA je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. PREZISTA deluje tako, da zmanjša količino HIV v telesu. Tako okrepi vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za nastanek bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

##### **Za kaj ga uporabljamo?**

Zdravilo PREZISTA 800 miligramov uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok (starih 3 leta ali starejših in s telesno maso najmanj 40 kg), ki so okuženi z virusom HIV in

- še niso prejeli nobenega drugega protiretrovirusnega zdravila.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik).

Zdravilo PREZISTA je treba jemati skupaj z majhnimi odmerki kobicistata ali ritonavirja in drugimi zdravili proti okužbi s HIV. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREZISTA**

##### **Ne jemljite zdravila PREZISTA**

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na kobicistat oziroma ritonavir,
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

##### **Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>astemizol</i> ali <i>terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>triazolam</i> in <i>peroralni</i> (zaužit skozi usta) <i>midazolam</i>	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih želodčnih bolezní ali motenj
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami in/ali jetri)	zdravljenje putike
<i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> ( <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> in <i>metilergonovin</i> )	zdravljenje migrene in glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i> in <i>sistemske dani lidokain</i>	zdravljenje določenih bolezní srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>lovastatin</i> in <i>simvastatin</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot zdravilo PREZISTA
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov ploščic pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad

Zdravila PREZISTA ne smete jemati sočasno z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila PREZISTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo PREZISTA ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo PREZISTA, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo PREZISTA se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo PREZISTA skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogosteje (večinoma blagi do zmerni), kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

Zdravilo PREZISTA je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se s svojim zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo PREZISTA.

### Pogovorite se z zdravnikom o svojem zdravstvenem stanju PRED in MED zdravljenjem

Prebrati morate naslednje točke in svojemu zdravniku povedati, če kaj od tega velja za vas.

- Povejte svojemu zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo PREZISTA.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo PREZISTA, lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV



in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.

- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo PREZISTA lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če ste **preobčutljivi (alergični) na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte svojemu zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

### Otroci in mladostniki

Zdravilo PREZISTA 800 miligramov se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let ali s telesno maso manj kot 40 kg.

### Druga zdravila in zdravilo PREZISTA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom PREZISTA. Navedena so zgoraj pod naslovom 'Zdravila PREZISTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:'.

Večinoma se zdravilo PREZISTA lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Zdravilo PREZISTA s kobicistatom ali ritonavirjem ni bilo preskušano v kombinaciji z vsemi ZP (zaviralci proteaz) in se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zaviralci proteaz HIV. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmerek drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem katera zdravila se sme kombinirati.

Učinki zdravila PREZISTA so lahko zmanjšani, če jemljete katerega od naslednjih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *fenobarbital, fenitoin* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *telaprevir, boceprevir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV)

Zdravilo PREZISTA lahko vpliva na učinke drugih zdravil. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil; zdravnik bo morda moral preverjati vašo kri.

- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo PREZISTA bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za mišične bolezni. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zdravljenje imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil. Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne preiskave.
- *flutikazon, budezolid* (za nadzor astme). Uporablja se lahko samo po oceni zdravnika in pod njegovim nadzorom, zaradi pojava neželenih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za zdravljenje raka)
- *prednizon* (kortikosteroid)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)

Lahko bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila PREZISTA.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *alfentanil* (močno, kratko delujoče, protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za zdravljenje glivičnih okužb). Vorikonazol se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (proti motnjam erekcije ali visokemu krvnemu tlaku v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *metadon* (za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *karbamazepin* (za preprečevanje epileptičnih napadov ali za zdravljenje določenih vrst nevrološke bolečine)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se uporablja v obliki za injiciranje, zoldipem* (pomirjevala)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za zdravljenje psihiatričnih stanj)
- *metformin* (za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2)

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

### **Zdravilo PREZISTA skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo PREZISTA».

### **Nosečnost in dojenje**

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, načrtujete nosečnost ali če dojite. Med nosečnostjo in dojenjem ne smete jemati zdravila PREZISTA, razen če vam jemanje izrecno naroči vaš zdravnik. Ženskam okuženim s HIV, dojenje odsvetujejo zaradi možnosti okužbe dojenčka s HIV preko vašega mleka in zaradi neznanih učinkov zdravila na vašega dojenčka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne upravljajte s stroji in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila PREZISTA omotični.

### **3. Kako jemati zdravilo PREZISTA**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Tudi če se počutite bolje, ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA in kobicistata ali ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Brez zdravnikovega navodila med zdravljenjem ne smete spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

800-miligramske tablete zdravila PREZISTA so namenjene za uporabo enkrat na dan.

#### **Odmerek za odrasle, ki še niste prejeli protiretrovirusnega zdravljenja (to bo določil vaš zdravnik)**

Običajni odmerek zdravila PREZISTA je 800 miligramov (dve 400-miligramski tableti zdravila PREZISTA ali ena 800-miligramska tableta zdravila PREZISTA) enkrat na dan.

Zdravilo PREZISTA morate jemati vsak dan in vedno skupaj s 150 miligrami kobicistata ali 100 miligrami ritonavirja in hrano. Brez kobicistata ali ritonavirja in hrane zdravilo PREZISTA ne more pravilno delovati. 30 minut preden vzamete zdravilo PREZISTA in kobicistat ali ritonavir morate pojesti obrok ali prigrizek. Vrsta hrane ni pomembna.

Tudi če se počutite bolje, zdravila PREZISTA in kobicistata ali ritonavirja ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

#### **Navodila za odrasle**

- Enkrat na dan, vsak dan ob istem času vzemite eno 800-miligramsko tableto.
- Zdravilo PREZISTA vzemite vedno skupaj s 150 miligrami kobicistata ali s 100 miligrami ritonavirja.
- Zdravilo PREZISTA vzemite skupaj s hrano.
- Tableto pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- Po navodilih zdravnika, vzemite tudi ostala zdravila proti HIV, ki jih uporabljate v kombinaciji z zdraviloma PREZISTA in kobicistat ali ritonavir.
- Zdravilo PREZISTA 100 miligramov na mililiter peroralna suspenzija je namenjena za uporabo pri otrocih, vendar jo v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

#### **Odmerek za odrasle, ki ste že prejeli protiretrovirusno zdravljenje (to bo določil vaš zdravnik)**

Odmerek je lahko:

- 800 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) skupaj s 150 miligrami kobicistata ali s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan.  
ALI
- 600 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 300 miligramov ali ena tableta zdravila PREZISTA po 600 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

#### **Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)**

- Običajni odmerek zdravila PREZISTA je 800 miligramov (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali 1 tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan.

### **Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Odmerjanje je naslednje:

- 800 miligramov zdravila PREZISTA (dve tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali 1 tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan  
ALI
- 600 miligramov zdravila PREZISTA (dve tableti zdravila PREZISTA po 300 miligramov ali 1 tableta zdravila PREZISTA po 600 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

### **Navodila za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg**

- Vzemite 800 miligramov zdravila PREZISTA (2 tableti zdravila PREZISTA po 400 miligramov ali 1 tableta zdravila PREZISTA po 800 miligramov) vsak dan ob istem času, enkrat na dan.
- Zdravilo PREZISTA vzemite vedno skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zdravilo PREZISTA jemljite s hrano.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- Po navodilih zdravnika, vzemite tudi ostala zdravila proti HIV, ki jih uporabljate v kombinaciji z zdraviloma PREZISTA in ritonavir.

### **Snemanje zaporko, varne za otroke**



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo lahko odprete takole:

- Potisnite plastično navojno zaporko navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Snemite odvito zaporko.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREZISTA, kot bi smeli**

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo PREZISTA**

Če to opazite **v 12 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite s kobicistatom ali z ritonavirjem in hrano. Če to opazite **po 12 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Ne prenehajte jemati zdravila PREZISTA, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom**

Terapija proti okužbi s HIV lahko izboljša vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila PREZISTA. Najprej se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

## **Če opazite katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.**

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden vam bo predpisal zdravilo PREZISTA. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita, ali bolečino, občutljivost na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se obrnete na zdravnika, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom PREZISTA.

Druga klinično pomembna resna neželena učinki sta bila sladkorna bolezen (pogosto)in vnetje trebušne slinavke (občasno).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, napenjanje
- glavobol, utrujenost, omotica, zaspanost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečina v rokah ali nogah, izguba moči, nezmožnost zaspati

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v prsih, spremembe elektrokardiograma, hitro bitje srca
- zmanjšana ali nenavadna občutljivost kože, zbadanje, motnje pozornosti, izguba spomina, težave z ravnotežjem
- težave z dihanjem, kašelj, krvavenje iz nosu, draženje grla
- vnetje želodca ali ust, zgaga, siljenje na bruhanje, suha usta, bolečina v trebuhu, zaprtje, spahovanje
- odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, oteženo izločanje urina, pogosto ali zvečano uriniranje, včasih tudi ponoči
- koprivnica, zelo otečena koža in druga tkiva (najpogosteje ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči v mišicah, bolečine v okončinah, osteoporoza
- upočasnjeno delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test.
- visok krvni tlak, zardevanje
- rdeče ali suhe oči
- zvišana telesna temperatura, otekline spodnjih okončin zaradi tekočine, bolehnost, razdražljivost, bolečina
- znaki okužbe, herpes simplex
- motnje erekcije, zvečanje dojk
- težave s spanjem, zaspanost, depresija, tesnoba, nenavadne sanje, zmanjšanje spolne sle

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS (hud izpuščaj, ki ga včasih spremlja zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, zvečano število eozinofilcev (oblika belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvica ali pljuča)
- srčni infarkt, počasno bitje srca, palpitacije (močno bitje srca)
- motnje vida
- mrzlica, nenavadno počutje
- stanje zmedenosti ali dezorientacije, spremembe razpoloženja, nemir
- omedlevica, epileptični napadi, spremembe ali izguba okusa
- razjede v ustih, bruhanje krvi, vnetje ustnic, suha usta, obložen jezik

- izcedek iz nosu
- razjede na koži, suha koža
- okorelost mišic ali sklepov, bolečina v sklepih z vnetjem ali brez vnetja
- spremembe v vrednostih nekaterih krvnih celic ali kemijskih parametrov. To pokažejo rezultati testov krvi/urina, ki vam jih bo razložil zdravnik. Primer je npr. zvečanje števila nekaterih belih krvnih celic.

Nekateri neželeni učinki so značilni za zdravila proti okužbi s HIV iz iste skupine zdravil kot je zdravilo PREZISTA. To so:

- mišične bolečine, občutljivost ali šibkost. V redkih primerih so bile te mišične težave resne,

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila PREZISTA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na plastičnem vsebniku poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila PREZISTA niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo PREZISTA**

- Zdravilna učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 800 miligramov darunavirja (v obliki etanolata).
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, krospovidon, magnezijev stearat, hipromeloza. Filmska obloga tablete vsebuje polivinilalkohol (delno hidroliziran), makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec, rdeči železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila PREZISTA in vsebina pakiranja**

Filmsko obložena, temno rdeča ovalna tableta z oznako T na eni strani in 800 na drugi. 30 tablet v plastičnem vsebniku. Zdravilo PREZISTA 800 mg filmsko obložene tablete je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 ali 3 platenke.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo PREZISTA je na voljo tudi v obliki 75-miligramskih, 150-miligramskih, 300-miligramskih, 400-miligramskih, 600-miligramskih filmsko obloženih tablet in v obliki 100 miligramov/mililiter peroralne raztopine.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdelovalec**

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeva 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>.