

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 100 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 100 mg дарунавир (darunavir) (като етанолат).

Помощно вещество с известно действие: натриев метил парахидроксibenзоат (E219), 3,43 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла до почти бяла непрозрачна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, е показан за употреба в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1) при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години и с тегло минимум 15 kg (вж. точка 4.2).

PREZISTA, прилаган едновременно с кобицистат е показан за употреба в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1) при възрастни и юноши (на възраст 12 и повече години с минимално тегло 40 kg) (вж. точка 4.2).

При вземането на решение за започване на лечение с PREZISTA, едновременно с кобицистат или ниска доза ритонавир, трябва да се обсъди внимателно провежданото преди това лечение при всеки отделен пациент и видовете мутации, свързани с различните средства. Използването на PREZISTA трябва да се ръководи от изследванията на генотипа и фенотипа (когато са възможни) и провежданото преди това лечение (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от медицински специалист с опит в лечението на HIV инфекция. След началото на лечението с PREZISTA, пациентите трябва да се съветват да не променят дозата, лекарствената форма или да не прекратяват терапията без да го обсъдят с медицинския си специалист.

Профилът на взаимодействие на дарунавир зависи от това дали ритонавир или кобицистат се използва като фармакокинетичен енхансер. Следователно, дарунавир може да има различни противопоказания и препоръки за съпътстващо лечение, в зависимост от това дали съединението е потенцирано с ритонавир или кобицистат (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Дозировка

PREZISTA трябва винаги да се прилага перорално с кобицистат или ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

Следователно, преди започване на лечението с PREZISTA, трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта кобицистат или ритонавир. Кобицистат не е показан за употреба в схема на приложение два пъти дневно или за употреба при педиатрична популация на възраст под 12 години и с тегло под 40 kg.

Възрастни пациенти, на които не е прилагана антиретровирусна терапия (Antiretroviral therapy, ART)

Препоръчителната схема на прилагане е 800 mg веднъж дневно с кобицистат 150 mg веднъж дневно или ритонавир 100 mg веднъж дневно, приемани с храна.

Възрастни пациенти, на които е прилагана ART

Препоръчителната схема на прилагане е 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно, приемани с храна.

Схема на прилагане 800 mg веднъж дневно с кобицистат 150 mg веднъж дневно или ритонавир 100 mg веднъж дневно, приемани с храна, може да се прилага при пациенти, с предишна експозиция на антиретровирусни лекарствени продукти, но без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (дарунавир resistance associated mutations, DRV-RAMs)* и с плазмени нива на HIV-1 PHK < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$.

* Мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Ако не е налично изследване за HIV-1 генотип, препоръчителната схема на прилагане е PREZISTA 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно, приемани с храна.

Педиатрични пациенти, които не са лекувани с ART (на възраст от 3 до 17 години и с минимално тегло 15 kg).

В таблицата по-долу са представени дозите PREZISTA, приеман с ритонавир или кобицистат с храна в зависимост от теглото при педиатрични пациенти. Дозата на кобицистат, която трябва да се прилага с PREZISTA при деца под 12-годишна възраст не е установена.

Препоръчителна доза PREZISTA и ритонавир при педиатрични пациенти (3 до 17 години), на които не е прилагано лечение^a или кобицистат^b	
Тегло (kg)	Доза (веднъж дневно с храна)
≥ 15 kg до < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ритонавир веднъж дневно
≥ 30 kg до < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ритонавир веднъж дневно
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ритонавир веднъж дневно или 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (таблетка) кобицистат ^b веднъж дневно

^a ритонавир перорален разтвор: 80 mg/ml

^b юноши на възраст 12 и повече години

^c закръглена за удобство при дозиране на суспензията

Педиатрични пациенти, на които е прилагана ART (на възраст 3-17 години и с минимално тегло 15 kg).

Обикновено се препоръчва PREZISTA два пъти дневно заедно с ритонавир, приемани с храна.

При пациенти, на които са прилагани антиретровирусни лекарствени продукти, но без DRV-RAMs* и с плазмени нива на HIV-1 PHK < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$, може да се приложи схема от PREZISTA с ритонавир или кобицистат веднъж дневно, приемани с храна.

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

В таблицата по-долу са представени базираните на теглото дози на PREZISTA, приеман с ритонавир или кобицистат при педиатрични пациенти. Препоръчителната доза PREZISTA с ниска доза ритонавир не трябва да надвишава препоръчителната доза за възрастни (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно). Дозата PREZISTA с кобицистат при юноши на възраст 12 и повече години с минимално тегло 40 kg е 800/150 mg веднъж дневно, приемана

с храна. Дозата на кобицистат, която трябва да се прилага с PREZISTA при деца под 12-годишна възраст не е установена.

Препоръчителна доза PREZISTA и ритонавир при педиатрични пациенти (3 до 17 години), на които е прилагано лечение^a или кобицистат^b		
Тегло (kg)	Доза (веднъж дневно с храна)	Доза (два пъти дневно с храна)
≥ 15 kg до < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ритонавир веднъж дневно	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ритонавир два пъти дневно
≥ 30 kg до < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ритонавир веднъж дневно	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ритонавир два пъти дневно
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ритонавир веднъж дневно или 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (таблетка) кобицистат ^b веднъж дневно	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ритонавир два пъти дневно

^a ритонавир перорален разтвор: 80 mg/ml

^b юноши на възраст 12 и повече години

^c закръглена за удобство при дозиране на суспензията

Препоръчва се HIV генотипно изследване при педиатрични пациенти, на които е прилагана ART. В случай, че HIV генотипното изследване не е възможно, препоръчителната схема на прилагане на PREZISTA (приеман с ритонавир или кобицистат) при педиатрични пациенти, на които не са прилагани HIV протеазни инхибитори, е веднъж дневно, а схемата с PREZISTA, приеман с ритонавир два пъти дневно, се препоръчва при пациенти, на които са прилагани HIV протеазни инхибитори.

PREZISTA перорална суспензия може да се използва и при пациенти, които не са в състояние да поглъщат PREZISTA таблетки. PREZISTA се предлага и като 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg и 800 mg филмирани таблетки.

Съвети при пропуснати дози

Препоръките по-долу са базирани на полуживота на дарунавир при наличието на кобицистат или ритонавир и препоръчителните дозови интервали от около 12 часа (режим два пъти дневно) или около 24 часа (режим веднъж дневно).

- Ако се прилага режим два пъти дневно: в случай че се пропусне доза PREZISTA и/или ритонавир в рамките на 6 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат възможно най-скоро предписаната доза PREZISTA и ритонавир с храна. Ако са изминали повече от 6 часа след обичайното време за прием, пропуснатата доза не трябва да се приема и пациентът трябва да продължи по обичайната схема на приложение.
- Ако се прилага режим веднъж дневно: в случай че се пропусне доза PREZISTA и/или кобицистат или ритонавир в рамките на 12 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат възможно най-скоро предписаната доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир с храна. Ако са изминали повече от 12 часа след обичайното време за прием, пропуснатата доза не трябва да се приема и пациентът трябва да продължи по обичайната схема на приложение.

Ако пациент повърне до 4 часа след приема на лекарството, трябва да вземе друга доза PREZISTA с кобицистат или ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако пациент повърне повече от 4 часа след приема на лекарството, не трябва да приема друга доза PREZISTA с кобицистат или ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

За приложението при тази популация е налична ограничена информация и затова PREZISTA трябва да се прилага с повишено внимание в тази възрастова група (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Дарунавир се метаболизира от чернодробната система. Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh) или умерено (Клас В по класификацията на Child-Pugh) чернодробно увреждане, но PREZISTA трябва да се прилага внимателно при такива пациенти. Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тежкото чернодробно увреждане може да доведе до повишаване на експозицията на дарунавир и до влошаване на профила му на безопасност. Следователно, PREZISTA не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата на дарунавир/ритонавир (вж. точки 4.4 и 5.2). Кобицистат не е проучен при пациенти на диализа, следователно не може да се направи препоръка за използването на дарунавир/кобицистат при тези пациенти.

Кобицистат инхибира тубулната секреция на креатинин и може да доведе до слабо повишаване на серумния креатинин и слабо понижаване в креатининовия клирънс. Следователно, използването на креатининовия клирънс, за оценка на бъбречния капацитет на елиминиране, може да бъде подвеждащо. Кобицистат като фармакокинетичен енхансер на дарунавир, не трябва да се започва при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min, в случай, че съвместно прилаганото средство изисква корекция на дозата, в зависимост от креатининовия клирънс: например емтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил (като фумарат, фосфат или сукцинат) или адефовир диповоксил.

За информация относно кобицистат се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Педиатрична популация

PREZISTA не трябва да се използва при деца

- под 3 години поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3), или
- с тегло под 15 kg, тъй като дозата за тази популация не е установена при достатъчен брой пациенти (вж. точка 5.1)

PREZISTA, приеман с кобицистат, не трябва да се използва при деца на възраст от 3 до 11 години с тегло < 40 kg, тъй като дозата кобицистат, която трябва да се прилага при тези деца, не е установена (вж. точки 4.4 и 5.3).

Бременност и след раждане

Не се налага корекция на дозата на дарунавир/ритонавир по време на бременност и след раждане. PREZISTA/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.2).

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точки 4.4 и 5.2). Затова терапия с PREZISTA/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с PREZISTA/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.4 и 4.6). PREZISTA/ритонавир може да се счита за алтернатива.

Начин на приложение

Пациентите трябва да се инструктират да приемат PREZISTA с кобицистат или ниска доза ритонавир до 30 минути след като приключат с храненето. Видът на храната не оказва влияние върху експозицията на дарунавир (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

PREZISTA суспензия се прилага перорално. Разклащайте бутилката енергично преди всяко приложение. Предоставената дозираща пипета за перорално приложение не трябва да се използва за други лекарствени продукти.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh).

Едновременното лечение с някой от следните лекарствени продукти поради възможността от намаляване на плазмените концентрации на дарунавир, ритонавир и кобицистат и възможността за липса на терапевтичен ефект (вж. точки 4.4 и 4.5).

Отнася се за дарунавир, потенциран или с ритонавир, или с кобицистат:

- Комбинираният продукт лопинавир/ритонавир (вж. точка 4.5).
- Силни индуктори на CYP3A като рифампицин и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Едновременната употреба се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир, ритонавир и кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност (вж. точки 4.4 и 4.5).

Отнася се за дарунавир, потенциран с кобицистат, а не когато е потенциран с ритонавир:

- Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към CYP3A индукция, отколкото дарунавир, потенциран с ритонавир. Едновременното приложение със силни индуктори на CYP3A е противопоказано, тъй като това може да намали експозицията на кобицистат и дарунавир, което води до загуба на терапевтичен ефект. Силните индуктори на CYP3A включват например карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Дарунавир, потенциран, както с ритонавир, така и с кобицистат, инхибира елиминирането на активните вещества, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A, което води до повишена експозиция на едновременно приложени лекарствен продукт. Следователно едновременното лечение с такива лекарствени продукти, за които увеличените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции е противопоказано (отнася се за дарунавир, потенциран, както с ритонавир, така и с кобицистат). Тези активни вещества включват например:

- алфузозин
- амиодарон, бепридил, дронедазон, ивабрадин, хинидин, ранолазин
- астемизол, терфенадин
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5)
- ерго производни (например дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- елбасвир/гразопревир
- цизаприд
- дапоксетин
- домперидон
- налоксегол
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (вж. точка 4.5)
- триазолам, мидазолам приложен перорално (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил
- симвастатин, ловастатин и ломитапид (вж. точка 4.5)
- тикагрелор (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се редовно оценяване на вирусологичния отговор. В случай на липса или загуба на вирусологичен отговор трябва да се извърши изследване за резистентност.

PREZISTA трябва винаги да се прилага перорално с кобицистат или ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енансер и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 5.2). Преди започване на лечението с PREZISTA трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта за кобицистат или ритонавир.

Увеличението на дозата ритонавир спрямо препоръчаната в точка 4.2 не оказва значителен ефект върху концентрациите на дарунавир. Не се препоръчва да се променя дозата на кобицистат или ритонавир.

Дарунавир се свързва предимно с α_1 -кисел гликопротеин. Това свързване с протеини е зависимо от концентрацията, показателно за насищане на връзката. Следователно, не може да се изключи протеиново изместване от лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с α_1 -киселия гликопротеин (вж. точка 4.5).

Пациенти, преминали ART – прилагане веднъж дневно

PREZISTA, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир веднъж дневно при пациенти, преминали ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 PHK $\geq 100\ 000$ копия/ml или брой на CD4+ клетките < 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2). Комбинации с оптимизиран основен режим (optimized background regimen, OBR), различни от ≥ 2 нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), не са проучени в тази популация. Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от B (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на PREZISTA при педиатрични пациенти на възраст под 3 години или с тегло под 15 kg (вж. точки 4.2 и 5.3).

Бременност

PREZISTA/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск. Изисква се повишено внимание при бременни жени със съпътстващо лечение, което може допълнително да потисне експозицията на дарунавир (вж. точки 4.5 и 5.2).

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно по време на втория и третия триместър води до ниска експозиция на дарунавир, с намаляване нивата на C_{min} с около 90% (вж. точка 5.2). Нивото на кобицистат намалява и е възможно да не бъде постигната достатъчна степен на потенциране. Значително понижената експозиция на дарунавир може да доведе до вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекцията от майката на детето. Затова терапия с PREZISTA/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с PREZISTA/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.6). PREZISTA, приложен с ниска доза ритонавир, може да се счита за алтернатива.

Пациенти в старческа възраст

Тъй като за употребата на PREZISTA при пациенти на възраст 65 и повече години е налична ограничена информация, трябва да се внимава при предписването на PREZISTA на пациенти в старческа възраст, което е отражение на по-голямата честота на понижена чернодробна функция и съпътстващи заболявания или друга терапия (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тежки кожни реакции

В хода на дарунавир/ритонавир програмата за клинично разработване (N=3 063) при 0,4% от пациентите се съобщава за тежки кожни реакции, които може да са придружени с треска и/или повишаване на стойностите на трансаминазите. В редки случаи ($< 0,1\%$) се съобщава за лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) и синдром на Stevens- Johnson, а по време на постмаркетинговия опит се съобщава за токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантематозна пустулоза. Лечението с PREZISTA трябва да бъде незабавно преустановено, в случай че се

появят признаци или симптоми на тежки кожни реакции. Те може да включват, но без да се ограничават до: тежък обрив или обрив, придружен с треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устната кухина, конюнктивит, хепатит и/или еозинофилия.

Обриви се появяват по-често при пациенти, на които е прилагано антиретровирусно лечение и които получават терапевтични схеми, съдържащи PREZISTA/ритонавир и ралтегравир, в сравнение с пациенти, получаващи PREZISTA/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без PREZISTA (вж. точка 4.8).

Дарунавир съдържа сулфонамидна група. PREZISTA трябва да се използва внимателно при пациенти с известна алергия към сулфонамиди.

Хепатотоксичност

При употребата на PREZISTA се съобщава за случаи на лекарствено индуциран хепатит (например остър хепатит, цитолитичен хепатит). В хода на дарунавир/ритонавир програмата за клинично разработване (N=3 063) при 0,5% от пациентите, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия (combination antiretroviral therapy, CART) с PREZISTA/ритонавир, се съобщава за случаи на хепатит. При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително и хроничен активен хепатит В или С, съществува повишен риск от нарушена чернодробна функция, в това число тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля прочетете съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Преди започване на терапия с PREZISTA, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир трябва да се проведат подходящи лабораторни изследвания и пациентите трябва да се следят по време на лечението. Трябва да се предвиди често проследяване на стойностите на AST/ALT, при пациенти с установен хроничен хепатит, цироза или при пациенти, чиито стойности на трансаминазите са завишени преди лечението, особено през първите няколко месеца от терапията с PREZISTA, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир.

При наличието на данни за поява на ново или влошаване на съществуващо чернодробно заболяване (клинично значимо повишаване на стойностите на чернодробните ензими и/или симптоми като умора, анорексия, гадене, жълтеница, тъмна урина, болестеност на черния дроб, хепатомегалия) при пациенти, лекувани с PREZISTA, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир, трябва да се вземе своевременно решение за прекъсване или прекратяване на лечението.

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на PREZISTA не са установени при пациенти с тежки основни чернодробни нарушения и следователно е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради повишаването на плазмената концентрация на несвързания дарунавир, PREZISTA трябва да се използва внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Няма специални предупреждения или необходимост от коригиране на дозата на дарунавир/ритонавир при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като дарунавир и ритонавир се свързват във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е те да бъдат отстранени в значителна степен при хемодиализа или перитонеална диализа. Ето защо, не се изискват специални предпазни мерки или коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Кобицистат не е проучен при пациенти на диализа, затова не може да се направи препоръка за използването на дарунавир/кобицистат при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на потискане на тубулната секреция на креатинина. Това трябва да се вземе под внимание, ако дарунавир се прилага едновременно с кобицистат при пациенти, при които изчисления креатининов клирънс се използва за корекция на дозите на съвместно приложените лекарствени продукти (вж. точка 4.2 и КХП за кобицистат).

Наличните понастоящем данни не са достатъчни за определяне дали съвместното приложение на тенофовир дизопроксил и кобицистат се свързва с по-голям риск от бъбречни нежелани реакции в сравнение със схеми, които включват тенофовир дизопроксил без кобицистат.

Пациенти, страдащи от хемофилия

Съобщава се за увеличено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при пациенти, страдащи от хемофилия тип А и тип В и лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. При повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или е започнато отново, ако е било прекъснато. Предполага се съществуването на причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Следователно пациентите, страдащи от хемофилия, трябва да бъдат предупредени за вероятността от увеличено кървене.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се смята за многофакторна (включително употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесната маса), случаите на остеонекроза са съобщавани особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително приложение на CART. Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекарска консултация ако изпитват ставни болки, скованост на ставите или затруднения при движение.

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност, към момента на започване на CART може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите седмици или месеци след началото на CART. Съответни примери са ретинит, причинен от цитомегаловирус, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (по-рано известна като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и ако е необходимо да бъде назначено лечение. В допълнение, реактивиране на херпес симплекс и херпес зостер е наблюдавано в клинични проучвания с PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир.

В условията на имунно възстановяване се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с лекарствени продукти

Проведени са няколко проучвания за взаимодействие с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните. По този начин ефектите на едновременно приложените лекарствени продукти могат да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на

безопасността. За пълна информация относно взаимодействията с други лекарствени продукти вижте точка 4.5.

Фармакокинетичен енхансер и съпътстващи лекарства

Дарунавир има различни профили за взаимодействие в зависимост от това дали съединението е потенцирано с ритонавир или кобицистат:

- Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към CYP3A индукция, затова едновременната употреба на дарунавир/кобицистат и силни индуктори на CYP3A е противопоказана (вж. точка 4.3) и не се препоръчва едновременна употреба със слаби до умерени индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на дарунавир/ритонавир или дарунавир/кобицистат със силни индуктори на CYP3A като липонавир/ритонавир, рифампицин и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*St John's wort*, *Hypericum perforatum*) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- За разлика от ритонавир, кобицистат няма никакви индуциращи ефекти върху ензими или транспортни протеини (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание, при промяна на фармакоенхансера от ритонавир на кобицистат по време на първите две седмици от лечението с дарунавир/кобицистат, особено ако дози от всички едновременно прилагани лекарствени продукти са били титрирани или коригирани по време на употреба на ритонавир като фармакоенхансер. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата на съвместно прилаганото лекарство.

Приложението на ефавиренц в комбинация с потенциран PREZISTA може да доведе до субоптимална C_{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с PREZISTA, трябва да се приложи схема PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно. Вижте Кратка характеристика на продукта за PREZISTA 75 mg, 150 mg и 600 mg таблетки (вж. точка 4.5).

Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A и P-гликопротеин (P-gp; вж. точки 4.3 и 4.5).

PREZISTA перорална суспензия съдържа натриев метил парахидроксibenзоат (E 219), който може да причини алергични реакции (възможно е да са от забавен тип).

PREZISTA перорална суспензия съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Профилът на взаимодействие на дарунавир може да се различава в зависимост от това дали като фармакоенхансери се използват ритонавир или кобицистат. Следователно препоръките, дадени за съвместната употреба на дарунавир и други лекарствени продукти могат да се различават в зависимост от това дали дарунавир е потенциран с ритонавир или кобицистат (вж. точки 4.3 и 4.4), при промяна на фармакоенхансера от ритонавир на кобицистат е необходимо повишено внимание по време на лечението за първи път (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир (ритонавир като фармакоенхансер)

Дарунавир и ритонавир се метаболизират от CYP3A. Лекарствените продукти, индуциращи CYP3A активността се очаква да повишат клирънса на дарунавир и ритонавир, което води до понижаване на плазмените концентрации на тези съединения; следователно понижаването на плазмените концентрации на дарунавир, води до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност (вж. точки 4.3 и 4.4). Индуктори на CYP3A, които са противопоказани, включват рифампицин, жълт кантарион и лопинавир.

Съвместното прилагане на дарунавир и ритонавир с други лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да понижи клирънса на дарунавир и ритонавир, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дарунавир и ритонавир. Съвместното

приложение със силни инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва и подлежи на повишено внимание. Тези взаимодействия са описани в таблицата по-долу (напр. индинавир, азолови антимикотици като клотримазол).

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир (кобицистат като фармакоенхансер)

Дарунавир и кобицистат се метаболизират от CYP3A и съвместното приложение с индуктори на CYP3A може да доведе до по-ниска плазмена експозиция на дарунавир от терапевтичната. Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към CYP3A индукция, отколкото дарунавир, потенциран с ритонавир: съвместното прилагане на дарунавир/ кобицистат с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A (напр. жълт кантарион, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) е противопоказано (вж. точка 4.3). Съвместното прилагане на дарунавир/кобицистат със слаби до умерени индуктори на CYP3A (напр. ефавиренц, етравирин, невирапин, флутиказон и бозентан) не се препоръчва (вж. таблицата на взаимодействията по-долу).

Същите препоръки са приложими за съвместното приложение със силни инхибитори на CYP3A4, независимо от това дали дарунавир е потенциран с ритонавир или с кобицистат (вж. точката по-горе).

Лекарствени продукти, които могат да се повлияят от дарунавир, потенциран с ритонавир

Дарунавир и ритонавир са инхибитори на CYP3A, CYP2D6 и P-гр. Съвместното приложение на дарунавир/ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A и/или CYP2D6 или се транспортират от P-гр, може да доведе до повишена системна експозиция на тези лекарствени продукти, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект или нежелани реакции.

Едновременното приложение на потенциран дарунавир с лекарствени продукти, които имат активен(и) метаболит(и), образуван(и) чрез CYP3A, може да доведе до понижени плазмени концентрации на тези активни метаболити, потенциално водещи до загуба на терапевтичния им ефект (виж таблицата на взаимодействията по-долу).

Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A и за които увеличената системна експозиция е свързана със сериозни и/или животозастрашаващи събития (тесен терапевтичен индекс) (вж. точка 4.3).

Общият усилващ фармакокинетичен ефект на ритонавир се изразява в приблизително 14 пъти повишаване на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Затова дарунавир трябва да се използва единствено в комбинация с фармакокинетичен енансер (вж. точки 4.4 и 5.2).

Клинично изпитване, при което е използвана комбинация от лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, демонстрира повишение на активността на CYP2C9 и CYP2C19 и инхибиране на активността на CYP2D6 в присъствието на дарунавир/ритонавир, което вероятно се дължи на наличието на ниска доза ритонавир. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (като флекаинид, пропafenон, метопролол), може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти, което би могло да засили или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C9 (като варфарин) и CYP2C19 (като метадон), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Въпреки че ефектът върху CYP2C8 е проучен само *in vitro*, едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C8 (като паклитаксел, розиглитазон, репаглинид), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Ритонавир инхибира транспортерите Р-гликопротеини OATP1B1 и OATP1B3, и съвместното прилагане със субстрати на тези транспортери може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези съединения (напр. дабигатран етексилат, дигоксин, статини и бозентан, вж. таблицата за взаимодействия по-долу).

Лекарствени продукти, които могат да бъдат повлияни от дарунавир, потенциран с кобицистат

Препоръките за дарунавир, потенциран с ритонавир, са подобни на препоръките за дарунавир, потенциран с кобицистат, по отношение на субстратите на CYP3A4, CYP2D6, Р-гликопротеин, OATP1B1 и OATP1B3 (вж. противопоказания и препоръки, представени по-горе). Кобицистат 150 mg, приложен с дарунавир 800 mg веднъж дневно подобрява фармакокинетичните параметри на дарунавир по начин, който е съпоставим с ритонавир (вж. точка 5.2).

За разлика от ритонавир, кобицистат не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1. За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Таблица на взаимодействия

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Няколко проучвания за лекарствени взаимодействия (отбелязани с # в таблицата по-долу) са проведени с по-ниски от препоръчаните дози дарунавир или с различна схема на прилагане (вж. точка 4.2 Дозировка). По този начин ефектите върху едновременно прилаганите лекарствени продукти може да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността.

Профилът на взаимодействие на дарунавир зависи от това дали, като фармакокинетичен енхансер, се използва ритонавир или кобицистат. Следователно препоръките за съпътстващо лечение с дарунавир могат да бъдат различни в зависимост дали съединението е потенцирано с ритонавир или с кобицистат. Важат същите препоръки, освен ако изрично не е посочено. За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

В таблицата по-долу са изброени взаимодействията между дарунавир/ритонавир и антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти. Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър се основава на 90% доверителен интервал на геометричното средно съотношение, което е в рамките на ($\leftrightarrow$), под ($\downarrow$) или над ($\uparrow$) диапазона 80-125% („неустановено” с „ND”).

В таблицата по-долу е посочен специфичният фармакокинетичен енхансер, когато препоръките се различават. В случай, че препоръката за PREZISTA, когато се прилага едновременно с ниска доза ритонавир или кобицистат е една и съща, се използва терминът "потенциран PREZISTA".

Списъкът с примери на взаимодействия от типа лекарство-лекарство по-долу не е изчерпателен и следователно трябва да се направи справка с продуктовата информация на всички лекарствени продукти, които се прилагат едновременно с PREZISTA, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и специфичните действия, които трябва да се предприемат по отношение на едновременното приложение.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧВАНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Примери на лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
HIV АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Интегразни инхибитори		
Долутегравир	долутегравир AUC ↓ 22% долутегравир C _{24h} ↓ 38% долутегравир C _{max} ↓ 11% дарунавир ↔* * Използване на фармакокинетичните данни, получени от кръстосани проучвания, сравнени с исторически данни.	Потенциран PREZISTA и долутегравир могат да се използват без адаптиране на дозата.
Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено понижение в плазмената концентрация на дарунавир.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху плазмената концентрация на дарунавир не изглежда да е клинично значим. Потенциран PREZISTA и ралтегравир, може да се използва без адаптиране на дозата.
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)		
Диданозин 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC ↓ 9% диданозин C _{min} ND диданозин C _{max} ↓ 16% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Потенциран PREZISTA и диданозин може да се използва без адаптиране на дозата. Диданозин се прилага на празен стомах, като трябва да се прилага 1 час преди или 2 часа след приема на потенциран PREZISTA по време на хранене.
Тенофовир дизопроксил 245 mg веднъж дневно [‡]	тенофовир AUC ↑ 22% тенофовир C _{min} ↑ 37% тенофовир C _{max} ↑ 24% #дарунавир AUC ↑ 21% #дарунавир C _{min} ↑ 24% #дарунавир C _{max} ↑ 16% (↑ тенофовир от ефекта върху MDR-1 транспорта в бъбречните тубули)	При комбиниране на тенофовир дизопроксил с потенциран PREZISTA може да е необходимо проследяване на бъбречните функции, особено при пациенти с анамнеза за системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемащи нефротоксични средства. PREZISTA, прилаган едновременно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за корекция на дозата на тенофовир дизопроксил.
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид	Тенофовир алафенамид ↔ Тенофовир ↑	Препоръчителната доза на емтрицитабин/тенофовир алафенамид е 200/10 mg веднъж дневно, когато се използва с потенциран PREZISTA.

Абакавир Емтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не е проучено. Поради различните пътища за елиминиране на другите NRTI зидовудин, емтрицитабин, ставудин, ламивудин, които се екскретират предимно чрез бъбреците и абакавир, чийто метаболизъм не е медиран от CYP450, не се очакват взаимодействия при комбинирането им с потенциран PREZISTA.	Потенциран PREZISTA може да се използва с тези NRTI без адаптиране на дозата. PREZISTA, прилаган едновременно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за корекция на дозата на емтрицитабин и ламивудин.
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно	ефавиренц AUC ↑ 21% ефавиренц C _{min} ↑ 17% ефавиренц C _{max} ↑ 15% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C _{min} ↓ 31% # дарунавир C _{max} ↓ 15% (↑ефавиренц от CYP3A инхибиране) (↓ дарунавир от CYP3A индукция)	При комбинирането на ефавиренц с PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, може да бъде показано клинично наблюдение на токсичността върху централната нервна система, свързана с повишената експозиция на ефавиренц. Приложението на ефавиренц в комбинация с PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C _{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с PREZISTA/ритонавир, трябва да се приложи схема PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4). Не се препоръчва едновременната употреба с PREZISTA, приложен с кобицистат (вж. точка 4.4).
Етравирин 100 mg два пъти дневно	етравирин AUC ↓ 37% етравирин C _{min} ↓ 49% етравирин C _{max} ↓ 32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, и етравирин 200 mg два пъти дневно, може да се прилага без адаптиране на дозата. Не се препоръчва едновременната употреба с PREZISTA, приложен съвместно с кобицистат (вж. точка 4.4).
Невирапин 200 mg два пъти дневно	невирапин AUC ↑ 27% невирапин C _{min} ↑ 47% невирапин C _{max} ↑ 18% #дарунавир: концентрациите са в съответствие с историческите данни. (↑ невирапин от CYP3A инхибиране)	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и невирапин, може да се прилага без адаптиране на дозата. Не се препоръчва едновременната употреба с PREZISTA, приложен с кобицистат (вж. точка 4.4).

Рилпивири 150 mg веднъж дневно	рилпивири AUC ↑ 130% рилпивири C _{min} ↑ 178% рилпивири C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11% дарунавир C _{max} ↔	Потенциран PREZISTA и рилпивири може да се използва без адаптиране на дозата.
HIV протеазни инхибитори (PI) – без съвместно прилагане на ниска доза ритонавир[†]		
Атазанавир 300 mg веднъж дневно	атазанавир AUC ↔ атазанавир C _{min} ↑ 52% атазанавир C _{max} ↓ 11% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔ Атазанавир: атазанавир/ритонавир 300/100 mg веднъж дневно сравнено с атазанавир 300 mg веднъж дневно в комбинация с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир 300 mg веднъж дневно.	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и атазанавир, може да се използва без адаптиране на дозата. PREZISTA прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква потенциране с фармакоенхансер, посредством съвместно приложение с инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).
Индинавир 800 mg два пъти дневно	индинавир AUC ↑ 23% индинавир C _{min} ↑ 125% индинавир C _{max} ↔ #дарунавир AUC ↑ 24% #дарунавир C _{min} ↑ 44% #дарунавир C _{max} ↑ 11% Индинавир: индинавир/ритонавир 800/100 mg два пъти дневно сравнено с индинавир/дарунавир/ритонавир 800/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация с индинавир 800 mg два пъти дневно.	Случаите на непоносимост може да са основание за адаптиране на дозата на индинавир от 800 mg два пъти дневно на 600 mg два пъти дневно, когато се комбинира с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. PREZISTA прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква потенциране с фармакоенхансер, посредством едновременно приложение с инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).
Саквинавир 1 000 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↓ 26% #дарунавир C _{min} ↓ 42% #дарунавир C _{max} ↓ 17% саквинавир AUC ↓ 6% саквинавир C _{min} ↓ 18% саквинавир C _{max} ↓ 6% Саквинавир: саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно, сравнено със саквинавир/дарунавир/ритонавир 1 000/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно, сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация със саквинавир 1 000 mg два пъти дневно.	Не се препоръчва комбинирането на PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, със саквинавир. PREZISTA прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква потенциране с фармакоенхансер, посредством едновременно приложение с инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

HIV протеазни инхибитори (PI) - със съвместно прилагане на ниска доза ритонавир[†]		
Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C _{min} ↑ 23% лопинавир C _{max} ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38% [‡] дарунавир C _{min} ↓ 51% [‡] дарунавир C _{max} ↓ 21% [‡] лопинавир AUC ↔	Поради намаляване на експозицията (AUC) на дарунавир с 40%, подходящите дози за комбинацията не са установени. Следователно, едновременното приложение на потенциран PREZISTA и комбинирания продукт лопинавир/ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Лопинавир/ритонавир 533/133,3 mg два пъти дневно	лопинавир C _{min} ↑ 13% лопинавир C _{max} ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41% дарунавир C _{min} ↓ 55% дарунавир C _{max} ↓ 21% [‡] базирано на стойности на ненормализирани дози	
CCR5 АНТАГОНИСТИ		
Маравирок 150 mg два пъти дневно	маравирок AUC ↑ 305% маравирок C _{min} ND маравирок C _{max} ↑ 129% дарунавир, ритонавир концентрациите са в съответствие с историческите данни	Дозата маравирок трябва да е 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с потенциран PREZISTA.
α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения, се очаква PREZISTA да повиши плазмените концентрации на алфузозин. (CYP3A инхибиране)	Едновременното приложение на потенциран PREZISTA и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНЕСТЕТИЦИ		
Алфентанил	Не е проучено. Метаболизмът на алфентанил се медира чрез CYP3A и може да бъде инхибиран от потенциран PREZISTA	Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA може да наложи понижаване на дозата на алфентанил и изисква наблюдение поради риск от продължителна или забавена респираторна депресия.
АНТИСТЕНОКАРДНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон	Не е проучено. Потенциран PREZISTA се очаква да повиши плазмените концентрации на тези антиаритмични средства. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	При едновременното приложение на тези антиаритмични средства с потенциран PREZISTA се препоръчва повишено внимание и ако е възможно, проследяване на терапевтичните концентрации.
Амиодарон Бепридил Дронедарон Ивабрадин Хинидин Ранолазин		Едновременното приложение на потенциран PREZISTA и амиодарон, бепридил, дронедазон, ивабрадин, хинидин или ранолазин са противопоказани (вж. точка 4.3).

Дигоксин 0,4 mg единична доза	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C _{min} ND дигоксин C _{max} ↑ 29% (↑ дигоксин от възможното инхибиране на P-гр)	Като се има предвид тесния терапевтичен индекс на дигоксин, се препоръчва първоначално да се предпише най-ниската му възможна доза в случай, че дигоксин се прилага на пациенти на терапия с потенциран PREZISTA. Дозата на дигоксин трябва да бъде внимателно титрирана до постигане на желания клиничен ефект и при оценка на цялостното клинично състояние на пациента.
АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	кларитромицин AUC ↑ 57% кларитромицин C _{min} ↑ 174% кларитромицин C _{max} ↑ 26% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C _{min} ↑ 1% #дарунавир C _{max} ↓ 17% концентрации на 14-ОН- кларитромицин не се долавят, когато се комбинира с PREZISTA/ритонавир (↑ кларитромицин от CYP3A инхибиране и възможно инхибиране на P-гр).	Трябва да се внимава, когато кларитромицин се комбинира с потенциран PREZISTA. При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта кларитромицин относно препоръчителната доза.
АНТИКОАГУЛАНТ/ИНХИБИТОР НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ		
Апиксабан Ривароксабан	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран PREZISTA с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите на антикоагулантите (CYP3A и/или P-гр инхибиране)	Не се препоръчва използването на потенциран PREZISTA с директни перорални антикоагуланти (DOAC), които се метаболизират от CYP3A4 и се транспортират от P-гр, тъй като това може да доведе до повишен риск от кървене.

Дабигатран етексилат Едоксабан	дабигатран етексилат (150 mg): <u>дарунавир/ритонавир 800/100 mg</u> <u>единична доза:</u> дабигатран AUC ↑ 72% дабигатран C_{max} ↑ 64% <u>дарунавир/ритонавир 800/100 mg</u> <u>веднъж дневно:</u> дабигатран AUC ↑ 18% дабигатран C_{max} ↑ 22% <u>дарунавир/кобицистат 800/150 mg</u> <u>единична доза:</u> дабигатран AUC ↑ 164% дабигатран C_{max} ↑ 164% <u>дарунавир/кобицистат 800/150 mg</u> <u>веднъж дневно:</u> дабигатран AUC ↑ 88% дабигатран C_{max} ↑ 99%	Дарунавир/ритонавир: Трябва да се има предвид клинично наблюдение и/или намаляване на дозата на DOAC, когато DOAC, транспортиран от P-гр, но неметаболизиран от CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с PREZISTA/rtv. Дарунавир/кобицистат: Необходимо е клинично наблюдение и намаляване на дозата, когато DOAC, транспортиран от P-гр, но неметаболизиран от CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с PREZISTA/cobi.
Тикагрелор	Въз основа на теоретични съображения едновременното приложение на потенциран PREZISTA с тикагрелор може да повиши концентрациите на тикагрелор (инхибиране на CYP3A и/или на P-гликопротеина).	Съпътстващо приложение на потенциран PREZISTA с тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3).
Клопидогрел	Не е проучено. Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран PREZISTA се очаква да понижи плазмената концентрация на активния метаболит на клопидогрел, което може да намали антитромбоцитната му активност.	Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран PREZISTA не се препоръчва. Употребата на други инхибитори на тромбоцитната агрегация, които не се повлияват от CYP инхибиране или индукция (напр. прасутгрел) е препоръчителна.
Варфарин	Не е проучено. Концентрациите на варфарин могат да бъдат повлияни при едновременното му приложение с потенциран PREZISTA.	Препоръчва се международното нормализирано съотношение (INR) да бъде наблюдавано, когато варфарин се комбинира с потенциран PREZISTA
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Фенобарбитал и фенитоин се очаква да понижат плазмените концентрации на дарунавир и неговия фармакоенхансер. (индуциране на CYP450 ензими)	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с тези лекарствени продукти. Употребата на тези лекарствени продукти с PREZISTA/кобицистат е противопоказано (вж. точка 4.3).

Карбамазепин 200 mg два пъти дневно	карбамазепин AUC ↑ 45% карбамазепин C _{min} ↑ 54% карбамазепин C _{max} ↑ 43% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 15% дарунавир C _{max} ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата за PREZISTA/ритонавир. Ако има нужда от комбиниране на PREZISTA/ритонавир с карбамазепин, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциални нежелани реакции, свързани с карбамазепин. Концентрациите на карбамазепин трябва да се наблюдават и дозата му трябва да бъде титрирана за адекватен отговор. Въз основа на тези находки може да е необходимо намаляване на дозата на карбамазепин с 25% до 50% в присъствието на PREZISTA/ритонавир. Употребата на карбамазепин с PREZISTA, приложен едновременно с кобицистат е противопоказано (вж. точка 4.3).
Клоназепам	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран PREZISTA с клоназепам може да повиши концентрациите на клоназепам (инхибиране на CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран PREZISTA се прилага едновременно с клоназепам.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Пароксетин 20 mg веднъж дневно Сертралин 50 mg веднъж дневно Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C _{min} ↓ 37% пароксетин C _{max} ↓ 36% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↔ # дарунавир C _{max} ↔ сертралин AUC ↓ 49% сертралин C _{min} ↓ 49% сертралин C _{max} ↓ 44% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↓ 6% # дарунавир C _{max} ↔ За разлика от данните с PREZISTA/ритонавир, PREZISTA/кобицистат могат да повишат плазмените концентрации на тези антидепресанти. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране) Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA и тези антидепресанти може да повиши концентрацията на антидепресанта. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране)	В случай на едновременно прилагане на антидепресанти с потенциран PREZISTA, препоръчителният подход е титриране на дозата на антидепресанта, въз основа на клиничната оценка на отговора към антидепресанта. В допълнение, пациентите на стабилна доза антидепресанти, които започват лечение с потенциран PREZISTA, трябва да бъдат наблюдавани за отговора към антидепресанта. Препоръчва се клинично проследяване при съвместната употреба на потенциран PREZISTA с тези антидепресанти; възможно е да се наложи корекция на дозата на антидепресанта.

АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин	Не е проучено. Въз основа на теоретични съображения, съвместното приложение на PREZISTA с кобицистат се очаква да повиши плазмените концентрации на метформин. (MATE1 инхибиране)	Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите и коригиране на дозата метформин при пациенти, които приемат PREZISTA, едновременно с кобицистат. (не се отнася за PREZISTA едновременно с ритонавир)
АНТИЕМЕТИЦИ		
Домперидон	Не е проучено.	Едновременното приложение на домперидон с потенциран PREZISTA е противопоказано.
АНТИМИКОТИЦИ		
Вориконазол	Не е проучено. Ритонавир може да понижи плазмените концентрации на вориконазол. (индуциране на CYP450 ензими) Концентрацията на вориконазол може да се повишава или понижава, когато е приложен с PREZISTA, едновременно с кобицистат. (инхибиране на CYP450 ензими)	Вориконазол не трябва да се комбинира с потенциран PREZISTA, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдае приложението му.
Флуконазол Изавуконазол Итраконазол Позаконазол Клотримазол	Не е проучено. Потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на антимикотиците и позаконазол, изазуконазол, итраконазол или флуконазол могат да повишат концентрацията на дарунавир. (инхибиране на CYP3A и/или на P-gp) Не е проучено. Съпътстващото системно приложение на клотримазол и потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на дарунавир и/или клотримазол. дарунавир AUC _{24h} ↑ 33% (основано на популационен фармакокинетичен модел)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение. Когато е необходимо едновременно приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.
АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА		
Колхицин	Не е проучено. Съпътстващата употреба на колхицин и потенциран PREZISTA може да повиши експозицията на колхицин. (CYP3A и/или P-gp инхибиране)	Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо приложение на потенциран PREZISTA. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане едновременното приложение на колхицин с потенциран PREZISTA е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).

АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА		
Артемтер/Лумефантрин 80/480 mg, 6 дози на 0, 8, 24, 36, 48 и 60 час	артемтер AUC ↓ 16% артемтер C_{min} ↔ артемтер C_{max} ↓ 18% дихидроартемизинин AUC ↓ 18% дихидроартемизинин C_{min} ↔ дихидроартемизинин C_{max} ↓ 18% лумефантрин AUC ↑ 175% лумефантрин C_{min} ↑ 126% лумефантрин C_{max} ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C_{min} ↓ 13% дарунавир C_{max} ↔	Комбинацията на потенциран PREZISTA и артемтер/лумефантрин може да се прилага без адаптиране на дозата, но поради повишаване на експозицията на лумефантрин комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
Рифампицин Рифапентин	Не е проучено. Рифапентин и рифампицин са мощни CYP3A4 индуктори и е доказано, че предизвикват силно понижаване на концентрациите на други протеазни инхибитори, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (CYP450 ензимна индукция). При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори, приложени с ниска доза ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции с рифампицин.	Комбинирането на рифапентин с потенциран PREZISTA не се препоръчва. Комбинирането на рифампицин с потенциран PREZISTA е противопоказано (вж. точка 4.3).

Рифабутин 150 mg веднъж на два дни	рифабутин AUC^{**} ↑ 55% рифабутин C_{min}^{**} ↑ ND рифабутин C_{max}^{**} ↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир C_{min} ↑ 68% дарунавир C_{max} ↑ 39% ^{**} сбор от активните съставки на рифабутин (прекурсор + метаболита 25-<i>O</i>-дезацетил) Изпитването за лекарствени взаимодействия е показало сходни дневни системни експозиции на рифабутин, приложен самостоятелно в доза 300 mg веднъж дневно и приложен в комбинация с PREZISTA/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) в доза 150 mg през ден, с около 10-кратно увеличение на дневната експозиция на активния метаболит 25-<i>O</i>-дезацетилрифабутин. Освен това AUC на сбора от активните съставки на рифабутин (изходно лекарство + метаболита 25-<i>O</i>-дезацетил) се е увеличила 1,6 пъти, докато C_{max} е останала в същите граници. Няма налични данни от сравнение с референтна доза от 150 mg веднъж дневно. (Рифабутин е индуктор и субстрат на CYP3A4. При едновременната употреба на PREZISTA и 100 mg ритонавир с рифабутин (150 mg веднъж на два дни) се наблюдава увеличение на системната експозиция на дарунавир.)	Дозата на рифабутин трябва да се намали със 75% от обичайната доза от 300 mg/дневно (т.е. рифабутин 150 mg веднъж на два дни), а проследяването на нежеланите събития във връзка с употребата на рифабутин трябва да се засили при пациенти, приемащи комбинацията с PREZISTA, съвместно с ритонавир. В случай на проблеми с безопасността трябва да се обмисли допълнително увеличаване на дозовия интервал на рифабутин и/или проследяване на нивата на рифабутин. Трябва да се вземат предвид официалните насоки за подходящо лечение на туберкулоза при пациенти с HIV инфекция. Предвид профила на безопасност на PREZISTA/ритонавир това увеличение на експозицията на дарунавир в присъствието на рифабутин не изисква промяна на дозата на PREZISTA/ритонавир. На базата на фармакокинетично моделиране, това намаляване на дозата със 75% се прилага и ако пациентите получават рифабутин в дози, различни от 300 mg дневно. Едновременното приложение на PREZISTA, заедно с кобицистат и рифабутин не се препоръчва.
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин Еверолимус Иринотекан	Не е проучено. Очаква се потенциран PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези антинеопластични. (CYP3A инхибиране)	Концентрациите на тези лекарствени продукти могат да се повишат при съвместното приложение с потенциран PREZISTA, което води до възможност за увеличаване на нежеланите събития, обикновено свързани с тези средства. Трябва да се внимава при комбинирането на всяко едно от тези антинеопластични средства с потенциран PREZISTA. Съпътстващата употреба на еверолимус или иринотекан и потенциран PREZISTA не се препоръчва.

АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ		
Кветиапин	Не е проучено. Очаква се потенциран PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (CYP3A инхибиране)	Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA и кветиапин е противопоказана, тъй като може да повиши токсичността, свързана с кветиапин. Повишената концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).
Перфеназин Рисперидон Тиоридазин Луразидон Пимозид Сертиндол	Не е проучено. Очаква се потенциран PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (инхибиране на CYP3A, CYP2D6 и/или P-gp)	Може да е необходимо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти, когато се прилагат съвместно с потенциран PREZISTA. Съпътстващото приложение на потенциран PREZISTA и луразидон, пимозид или сертиндол е противопоказано (вж. точка 4.3).
β-БЛОКЕРИ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не е проучено. Очаква се потенциран PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези β-блокери. (CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване в случаите на съвместно приложение на потенциран PREZISTA с β-блокери. Трябва да се обмисли използването на по-ниска доза β-блокер.
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не е проучено. Потенциран PREZISTA се очаква да повиши плазмените концентрации на блокери на калциевите канали. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично наблюдение на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се комбинират с потенциран PREZISTA.

КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Кортикостероиди, метаболитизираны предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон: в едно клинично изпитване, където капсули ритонавир 100 mg два пъти дневно са прилагани съвместно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, плазмените концентрации на флутиказон пропионат се увеличават значително, докато вътрешните нива на кортизола намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал – 82-89%). Могат да се очакват по-големи ефекти, когато флутиказон се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбречните жлези, са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказон. Ефектите от високата системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир все още са неизвестни. Други кортикостероиди: взаимодействието не е проучено. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с потенциран PREZISTA, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.	Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA и кортикостероиди (всички пътища на въвеждане), които се метаболитизират чрез CYP3A, може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия. Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболитизират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които са по-слабо зависими от CYP3A метаболита, напр. беклометазон, особено за дългосрочна употреба.
Дексаметазон (системен)	Не е проучено. Дексаметазон може да намали плазмената концентрация на дарунавир. (CYP3A индукция)	Системният дексаметазон трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с потенциран PREZISTA.
ЕНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Бозентан	Не е проучено. Съпътстващата употреба на бозентан и потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на бозентан. Очаква се бозентан да понижи плазмената концентрация на дарунавир и/или неговия фармакоенхансер. (CYP3A индукция)	Когато се прилага съпътстващо с PREZISTA и ниска доза ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан. Не се препоръчва едновременното приложение на PREZISTA с кобицистат и бозентан.
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)		
NS3-4A протеазни инхибитори		
Елбасвир/гразопревир	Потенциран PREZISTA може да повиши експозицията на гразопревир. (CYP3A и OATP1B инхибиране)	Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA и елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).

Глекапревир/пибрентазвир	Въз основа на теоретични съображения потенциран PREZISTA може да повиши експозицията на глекапревир и пибрентазвир. (P-gp, BCRP и/или OATP1B1/3 инхибиране)	Не се препоръчва едновременно прилагане на потенциран PREZISTA с глекапревир/пибрентазвир.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено. Жълтият кантарион се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир или неговия фармакоенхансер. (CYP450 индукция)	Потенциран PREZISTA не трябва да се използва съпътстващо с продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се спре и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Експозицията на дарунавир (също и на ритонавир) може да се увеличи при спирането на жълтия кантарион. Индуциращият ефект може да продължи поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.
HMG CO-A РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Ловастатин Симвастатин	Не е проучено. Очаква се ловастатин и симвастатин да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат заедно с потенциран PREZISTA. (CYP3A инхибиране)	Повишените плазмени концентрации на ловастатин или симвастатин може да причинят миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно, не се препоръчва съпътстваща употреба на потенциран PREZISTA с ловастатин и симвастатин (вж. точка 4.3).
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↑ 3-4 пъти аторвастатин C _{min} ↑ ≈5,5-10 пъти аторвастатин C _{max} ↑ ≈2 пъти #дарунавир/ритонавир аторвастатин AUC ↑ 290% ^Ω аторвастатин C _{max} ↑ 319% ^Ω аторвастатин C _{min} ND ^Ω ^Ω с дарунавир /кобицистат 800/150 mg	Когато е желателно да се приложат аторвастатин и потенциран PREZISTA се препоръчва да се започне с доза на аторвастатина от 10 mg веднъж дневно. Едно постепенно увеличение на дозата аторвастатин може да бъде направено в зависимост от клиничния отговор.
Правастатин 40 mg единична доза	правастатин AUC ↑ 81% [¶] правастатин C _{min} ND правастатин C _{max} ↑ 63% [¶] до петкратно увеличение е наблюдавано в ограничена подгрупа от пациенти	Когато е необходимо приложение на правастатин и потенциран PREZISTA се препоръчва започване с най-ниската възможна доза правастатин и след това титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
Розувастатин 10 mg веднъж дневно	розувастатин AUC ↑ 48% розувастатин C _{max} ↑ 144% въз основа на публикувани данни с дарунавир/ритонавир розувастатин AUC ↑ 93% [§] розувастатин C _{max} ↑ 277% [§] розувастатин C _{min} ND [§] [§] с дарунавир /кобицистат 800/150 mg	Когато е необходимо приложение на розувастатин и потенциран PREZISTA се препоръчва започване с най-ниската възможна доза розувастатин и след това титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.

ДРУГИ ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА		
Ломитапид	Въз основа на теоретични съображения се очаква потенциран PREZISTA да повиши експозицията на ломитапид при едновременно приложение. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3)
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	[#] дарунавир AUC ↔ [#] дарунавир C _{min} ↔ [#] дарунавир C _{max} ↔	Потенциран PREZISTA може да се прилага в комбинация с H ₂ -рецепторни антагонисти без коригиране на дозата.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Не е проучено. Експозицията на тези имunosупресори ще се увеличи при едновременното им приложение с потенциран PREZISTA. (CYP3A инхибиране)	В случай на комбинирано приложение трябва да бъде провеждано терапевтично мониториране нивата на имunosупресора. Не се препоръчва съпътстващо приложение на потенциран PREZISTA и еверолимус.
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Не е проучено. Съпътстващата употреба на салметерол и потенциран дарунавир може да повиши плазмената концентрация на салметерол.	Съпътстващата употреба на салметерол и потенциран PREZISTA не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечносъдови нежелани реакции със салметерол, включително удължаване на QT-интервала, палпитации и синусова тахикардия.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ/ ЛЕЧЕНИЕ НА ОПИОИДНА ЗАВИСИМОСТ		
Метадон индивидуални дози, вариращи от 55 mg до 150 mg веднъж дневно	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 15% R(-) метадон C _{max} ↓ 24% PREZISTA/кобицистат могат да повишат плазмените концентрации на метадон (виж КХП за кобицистат).	Когато се започва едновременно прилагане с потенциран PREZISTA, не се изисква адаптиране на дозата на метадон. Все пак може да е необходима корекция на дозата метадон, когато се прилага съпътстващо за по-дълъг период от време, поради индукция на метаболизма от ритонавир. Затова се препоръчва клинично проследяване, тъй като поддържащото лечение при някои пациенти може да изисква корекция.
Бупренорфин/налуксон 8/2 mg–16/4 mg веднъж дневно	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C _{min} ↔ бупренорфин C _{max} ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46% норбупренорфин C _{min} ↑ 71% норбупренорфин C _{max} ↑ 36% налуксон AUC ↔ налуксон C _{min} ND налуксон C _{max} ↔	Клинично значимо увеличение на фармакокинетичните параметри на норбупренорфина не е установено. Може да не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин, когато се започва едновременно прилагане с потенциран PREZISTA, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.

Фентанил Оксикодон Трамадол	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на тези аналгетици. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран PREZISTA се прилага едновременно с тези аналгетици.
ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Дроспиренон Етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg веднъж дневно) Етинилестрадиол Норетиндрон 35 µg/1 mg веднъж дневно	дроспиренон AUC ↑ 58% ^ε дроспиренон C _{min} ND ^ε дроспиренон C _{max} ↑ 15% ^ε етинилестрадиол AUC ↓ 30% ^ε етинилестрадиол C _{min} ND ^ε етинилестрадиол C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε с дарунавир /кобицистат етинилестрадиол AUC ↓ 44% ^β етинилестрадиол C _{min} ↓ 62% ^β етинилестрадиол C _{max} ↓ 32% ^β норетиндрон AUC ↓ 14% ^β норетиндрон C _{min} ↓ 30% ^β норетиндрон C _{max} ↔ ^β ^β с дарунавир/ритонавир	Когато PREZISTA се прилага едновременно с продукти, съдържащи дроспиренон, се препоръчва клинично проследяване поради възможност за хиперкалиемия. Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато естроген-базирани контрацептиви се прилагат едновременно с потенциран PREZISTA. Пациентите, които използват естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично наблюдавани за признаци на естрогенен дефицит.
ОПИОИДНИ АНТАГОНИСТИ		
Налоксегол	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран PREZISTA и налоксегол е противопоказано.
ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ, ИНХИБИТОРИ НА ТИП 5 (PDE-5)		
За лечение на еректилна дисфункция Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В едно изпитване за лекарствени взаимодействия [#] , е наблюдавана сравнима системна експозиция на силденафил при единичен прием на 100 mg силденафил, самостоятелно или при единичен прием на 25 mg силденафил, прилаган съвместно с PREZISTA и ниска доза ритонавир.	Комбинацията на аванафил и потенциран PREZISTA е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на други инхибитори на PDE5 за лечение на еректилна дисфункция с потенциран PREZISTA трябва да става с повишено внимание. Ако има показания за съпътстваща употреба на потенциран PREZISTA със силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 10 mg за 72 часа.

За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил	Не е проучено. Съпътстващата употреба на силденафил или тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония с потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на силденафил и тадалафил. (CYP3A инхибиране)	Не е установена безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложена едновременно с потенциран PREZISTA. Съществува повишена възможност за нежелани реакции, свързани със силденафил (включително зрителни смущения, хипотония, удължена ерекция и синкоп). Следователно, едновременната употреба на потенциран PREZISTA и силденафил използван за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременно прилагане на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с потенциран PREZISTA не се препоръчва.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол 20 mg веднъж дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	Потенциран PREZISTA може да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа без адаптиране на дозата.
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ		
Буспирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Мидазолам (парентерален) Золпидем	Не е проучено. Седативни средства/хипнотици екстензивно се метаболизират от CYP3A. Едновременното приложение с потенциран PREZISTA може да причини значително повишение на концентрацията на тези лекарствени продукти. Едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с потенциран PREZISTA, може да причини значително повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Данните от едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможност за 3-4кратно повишение на плазмените нива на мидазолам.	Препоръчва се клинично наблюдение, когато се прилага потенциран PREZISTA едновременно с тези седативни средства/хипнотици, като трябва да се обмисли по-ниска доза за седативните средства/хипнотиците. Ако потенциран PREZISTA се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или такъв тип отделение, което осигурява непосредствено клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение, в случай на респираторна депресия и/или продължително седиране. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.
Мидазолам (перорален) Триазолам		Приложението на потенциран PREZISTA с триазолам или перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3)
ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЕЯКУЛАЦИЯ		
Дапоксетин	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран PREZISTA с дапоксетин е противопоказано.

УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА		
Фезотеродин Солифенацин	Не е проучено.	Да се прилага с повишено внимание. Да се проследява за нежелани реакции по отношение на фезотеродин и солифенацин. Може да е необходимо понижаване на дозата на фезотеродин и солифенацин.

- # Проучванията са проведени с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните или с различна схема на дозиране (вж. точка 4.2 Дозировка).
- † Ефикасността и безопасността при употребата на PREZISTA със 100 mg ритонавир и друг HIV PI (напр. (фоз)ампренавир и типранавир) не са установени при пациенти с HIV. Във връзка с настоящите указания за лечение, двойна терапия с протеазни инхибитори по принцип не се препоръчва.
- ‡ Проучването е проведено с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По правило когато се взема решение за използване на антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни жени и впоследствие за намаляване на риска от предаване на HIV по вертикален път на новороденото, трябва да се вземат под внимание данните от проучванията с животни, както и клиничният опит при бременни жени.

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания с дарунавир при бременни жени след раждането. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

PREZISTA, приложен съвместно с ниска доза ритонавир, трябва да се използва по време на бременност единствено, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точка 5.2), което може да бъде свързано с повишен риск от неуспех на лечението и повишен риск от предаване на HIV на детето. Лечение с PREZISTA/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с PREZISTA/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

Не е известно дали дарунавир се екскретира в кърмата. Проучвания при плъхове показват, че дарунавир се екскретира в млякото и при високи нива (1 000 mg/kg дневно) води до токсичност в потомството.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат PREZISTA.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на дарунавир върху фертилитета при хора. При прилагане на дарунавир при плъхове не се наблюдава ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

PREZISTA в комбинация с кобицистат или ритонавир не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при някои пациенти, чиито

лечебни схеми включват PREZISTA, прилаган съвместно с кобицистат или ниска доза ритонавир, се съобщава за замаяност и това трябва да се има предвид, когато се обсъжда способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В хода на програмата за клинично разработване (N=2 613 лекувани досега пациенти, които са започнали терапия с PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно), при 51,3% от пациентите се появява минимум една нежелана реакция. Общата средна продължителност на лечението е 95,3 седмици. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в клинични проучвания и спонтанни съобщения са диария, гадене, обрив, главоболие и повръщане. Най-често наблюдаваните сериозни реакции са остра бъбречна недостатъчност, инфаркт на миокарда, възпалителен синдром при имунно възстановяване, тромбоцитопения, остеонекроза, диария, хепатит и пирексия.

В анализ на седмица 96 профилът на безопасност на PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, прилагани при нелекувани досега пациенти, е подобен на този, който се наблюдава при PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, прилагани при вече лекувани пациенти, с изключение на гаденето, което се наблюдава по-често при нелекувани досега пациенти. Гаденето преминава с лека интензивност. В анализ на седмица 192 при нелекувани досега пациенти, при които средната продължителност на лечението с PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно е 162,5 седмици, не са установени нови данни за безопасността.

По време на фаза III клинично изпитване GS-US-216-130 с дарунавир/кобицистат (N=313 нелекувани и лекувани пациенти), 66,5% от пациентите са получили поне една нежелана реакция. Средната продължителност на лечението е била 58,4 седмици. Най-честите нежелани реакции са диария (28%), гадене (23%) и обрив (16%). Сериозните нежелани реакции са захарен диабет, (лекарствена) свръхчувствителност, възпалителен синдром при имунно възстановяване, обрив и повръщане.

За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органи класове (SOC) и категория по честота. Във всяка категория по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции, наблюдавани с дарунавир/ритонавир в клинични изпитвания и в постмаркетинговия период

MedDRA системо-органен клас Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Инфекции и инфестации</i>	
нечести	херпес симплекс
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
нечести	тромбоцитопения, неутропения, анемия, левкопения
редки	повишаване на броя на еозинофилите
<i>Нарушения на имунната система</i>	
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване, (лекарствена) свръхчувствителност

<i>Нарушения на ендокринната система</i>	
нечести	хипотиреоидизъм, повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон в кръвта
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия
нечести	подагра, анорексия, понижен апетит, намаляване на телесното тегло, увеличаване на телесното тегло, хипергликемия, резистентност към инсулин, намаляване на липопротеините с висока плътност, повишен апетит, полидипсия, повишаване на лактат дехидрогеназата в кръвта
<i>Психични нарушения</i>	
чести	безсъние
нечести	депресия, дезориентация, тревожност, нарушение на съня, необичайни сънища, кошмари, намалено либидо
редки	състояние на обърканост, променливо настроение, безпокойство
<i>Нарушения на нервната система</i>	
чести	главоболие, периферна невропатия, замаяност
нечести	летаргия, парестезия, хипоестезия, промяна на вкуса, нарушение на вниманието, увреждане на паметта, сънливост
редки	синкоп, конвулсии, загуба на вкуса, нарушаване на фазите на съня
<i>Нарушения на очите</i>	
нечести	конюнктивална хиперемия, сухи очи
редки	нарушение на зрението
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
нечести	световъртеж
<i>Сърдечни нарушения</i>	
нечести	инфаркт на миокарда, ангина пекторис, удължен QT-интервал на електрокардиограмата, тахикардия
редки	остър инфаркт на миокарда, синусова брадикардия, палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	хипертония, зачервяване на лицето
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
нечести	диспнея, кашлица, епистаксис, раздразнено гърло
редки	ринорея
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	диария
чести	повръщане, гадене, болка в корема, повишаване на нивото на амилазата в кръвта, диспепсия, раздуване на корема, флатулентия

нечести	панкреатит, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, афтозен стоматит, повдигане, сухота в устата, коремен дискомфорт, запек, повишаване на липазата, оригване, нарушена чувствителност на устата
редки	стоматит, хематемеза, хейлит, сухи устни, обложен език
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
чести	повишена аланин-аминотрансфераза
нечести	хепатит, цитолитичен хепатит, хепатална стеатоза, хепатомегалия, повишена трансаминаза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
чести	обрив (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен и пруритичен обрив), пруритус
нечести	ангиоедем, генерализиран обрив, алергичен дерматит, уртикария, екзема, еритема, хиперхидроза, нощно изпотяване, алопеция, акне, суха кожа, пигментация на ноктите
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, дерматит, себореен дерматит, кожни лезии, ксеродерма
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	миалгия, остеонекроза, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в ставите, болки в крайниците, остеопороза, повишена креатин-фосфокиназа в кръвта
редки	мускулно-скелетна скованост, артрит, скованост на ставите
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
\	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, полакиурия
редки	намален бъбречен креатининов клирънс
редки	кристална нефропатия [§]
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	астения, умора
нечести	пирексия, болка в гърдите, периферен едем, неразположение, топли вълни, раздразнителност, болка
редки	студени тръпки, неестествено усещане, ксероза

§ нежелана реакция, установена в постмаркетингови условия. Според указанията относно кратката характеристика на продукта (издание 2, м. септември 2009 г.) честотата на тази нежелана реакция в постмаркетингови условия е определена с използване на „Правилото на 3“.

Нежелани реакции, наблюдавани с дарунавир/кобицистат при възрастни пациенти

MedDRA системно-органен клас Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	
чести	(лекарствена) свръхчувствителност
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	анорексия, захарен диабет, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хиперлипидемия
<i>Психични нарушения</i>	
чести	необичайни сънища
<i>Нарушения на нервната система</i>	
много чести	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	диария, гадене
чести	повръщане, коремна болка, подуване на корема, диспепсия, метеоризъм, повишаване на панкреасните ензими
нечести	остър панкреатит
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
чести	повишаване на чернодробните ензими
нечести	хепатит*, цитолитичен хепатит*
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
много чести	обрив, (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен, пруритичен обрив, генерализиран обрив и алергичен дерматит)
чести	ангиоедем, пруритус, уртикария
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson*
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза*, остра генерализирана екзантематозна пустулоза*
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
чести	миалгия
нечести	остеонекроза*
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
редки	кристална нефропатия§
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	гинекوماстия*
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	умора
нечести	астения
<i>Изследвания</i>	
чести	повишен креатинин в кръвта

-
- * тези нежелани лекарствени реакции не са съобщени при клинични проучвания с дарунавир/кобицистат, но са отбелязани при лечение с дарунавир/ритонавир и могат да се очакват и при дарунавир/кобицистат.
- § нежелана реакция, установена в постмаркетингови условия. Според указанията относно кратката характеристика на продукта (издание 2, м. септември 2009 г.) честотата на тази нежелана реакция в постмаркетингови условия е определена с използване на „Правилото на 3“.

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

В проведените клинични проучвания обривите са предимно леки до умерени, често се появяват през първите 4 седмици от лечението и изчезват с продължаване приема на лекарството. За случаи на тежки кожни реакции вижте предупрежденията в точка 4.4. В клинично изпитване с едно рамо, изследващо дарунавир 800 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно и други антиретровирусни средства, 2,2% от пациентите са прекъснали лечението поради обрив.

По време на програмата за клинично разработване на ралтегравир, прилаган при лекувани досега пациенти, независимо от причинно-следствената връзка, обриви се наблюдават по-често при терапевтични схеми, съдържащи PREZISTA/ритонавир + ралтегравир, в сравнение със съдържащите PREZISTA/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без PREZISTA/ритонавир. Обриви, считани от изследователя за свързани с лекарството, настъпват с подобна честота. Експозиционно-коригираната честота на обривите (при всички причинно-следствени връзки) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а свързаната с лекарството честота на обривите е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Обривите, наблюдавани в клинични проучвания, са леки до умерени по тежест и не водят до прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система

Увеличена креатин фосфокиназа (СРК), миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза се съобщават при употребата на протеазни инхибитори, особено в комбинация с NRTI.

Съобщени са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължително приложение на CART. Честотата на тези случаи е неизвестна (вж. точка 4.4).

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При пациенти, инфектирани с вируса на HIV, с тежка имунна недостатъчност, в момента на започване на CART, може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Кървене при пациенти с хемофилия

Има съобщения за увеличено спонтанно кървене при пациенти, страдащи от хемофилия, които получават антиретровирусни протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Оценката на безопасността на PREZISTA с ритонавир при педиатрични пациенти е направена на базата на 48-седмичен анализ на данните за безопасност от три Фаза II изпитвания. Оценени са следните популации пациенти (вж. точка 5.1):

- 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 6 до 17 години и с минимално тегло 20 kg, които са приемали PREZISTA таблетки с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.

- 21 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 3 до < 6 години и телесно тегло между 10 и < 20 kg (16 участници с тегло от 15 kg до 20 kg), които са приемали PREZISTA перорална суспензия с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.
- 12 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до 17 години и с минимално тегло 40 kg, които са получавали PREZISTA таблетки с ниска доза ритонавир веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

Като цяло профилът на безопасност при тези педиатрични пациенти е подобен на профила, наблюдаван при популацията от възрастни.

Оценката на безопасността на PREZISTA с кобицистат при педиатрични пациенти е извършена при юноши на възраст от 12 до под 18 години с минимално тегло 40 kg в клиничното изпитване GS-US-216-0128 (лекувани преди това, с вирусна супресия, N=7). Анализите на безопасността в това проучване при юноши не установяват нови проблеми с безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на дарунавир и кобицистат при възрастни.

Други специални популации

Пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В и/или вируса на хепатит С

От 1 968 лекувани преди това пациенти, получаващи PREZISTA, прилаган съвместно с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, 236 са били инфектирани едновременно и с хепатит В или С. При инфектираните и с хепатит пациенти има по-голяма вероятност за повишаване на чернодробните трансаминази в началото и по време на лечението, отколкото при пациентите без хроничен вирусен хепатит (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът от остро предозиране с PREZISTA, прилаган съвместно с кобицистат или ниска доза ритонавир, при човека е ограничен. Единични дози до 3 200 mg дарунавир под формата на перорален разтвор самостоятелно и до 1 600 mg дарунавир под форма на таблетки в комбинация с ритонавир, са прилагани на здрави доброволци без появата на неблагоприятни симптоматични ефекти.

Няма специфичен антидот при предозиране с PREZISTA. Лечението на предозиране с PREZISTA се състои от общи поддържащи мерки, включително контрол на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Тъй като дарунавир се свързва във висока степен с протеини, е малко вероятно диализата да бъде от полза за значително отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE10.

Механизъм на действие

Дарунавир представлява инхибитор на димеризацията и на каталитичната активност на HIV-1 протеазата (K_D от $4,5 \times 10^{-12} \text{ M}$). Той селективно инхибира деленето на HIV-кодираните Gag-Pol полипротеини в инфектираните с вируса клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели инфекциозни вирусни частици.

In vitro антивирусна активност

Дарунавир показва активност срещу лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 и лабораторни щамове на HIV-2 при остро инфектирани Т-клетъчни линии, човешки периферни мононуклеарни клетки и човешки моноцити/макрофаги при стойности на средната ефективна концентрация (EC_{50}) от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк спектър от HIV-1 група М (А, В, С, D, Е, F, G) и група О-първични изолати, при стойности на EC_{50} от $< 0,1$ до 4,3 nM.

Тези стойности на EC_{50} са доста под 50% от концентрациите за клетъчна токсичност в диапазона от 87 μM до $> 100 \mu\text{M}$.

Резистентност

In vitro селекцията на резистентни към дарунавир вируси от изходния HIV-1 тип е продължителна (> 3 години). Селектираните вируси не могат да се развият в присъствието на дарунавир при концентрации над 400 nM. Вирусите, селектирани в тези условия и показващи намалена чувствителност към дарунавир (от 23 до 50 пъти), имат 2 до 4 аминокиселинни замествания в протеазния ген. Намалената чувствителност към дарунавир при новопоявилите се вируси при селекцията не може да се обясни с появата на тези протеазни мутации.

Данните от клинични изпитвания при пациенти, преминали ART (изпитване *TITAN* и сборен анализ на проучвания *POWER 1, 2 и 3* и *DUET 1 и 2*), показват, че вирусологичният отговор към PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, намалява, когато на изходно ниво присъстват три или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V) или когато тези мутации се развият по време на лечението.

Увеличението на изходната многократна промяна (fold change, FC) на дарунавир в EC_{50} е свързано с намаляването на вирусологичния отговор. Определени са долна и горна клинична прагова стойност – 10 и 40. Изолатите с изходна $FC \leq 10$ са чувствителни, изолатите с $FC > 10$ -40 са с намалена чувствителност, а изолатите с $FC > 40$ са резистентни (вж. Клинични резултати).

Вируси, изолирани от пациенти на PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно с вирусологичен неуспех, получили ребаунд, които са били чувствителни към типранавир на изходно ниво, в голяма част от случаите са останали чувствителни към него и след лечението.

Най-ниските степени на развитие на резистентен HIV вирус се наблюдават при пациенти, на които досега не е прилагана ART и които за първи път се лекуват с дарунавир в комбинация с друга ART.

В таблицата по-долу са показани развитието на HIV-1 протеазни мутации и загубата на чувствителност към протеазни инхибитори (PI) в случаите на вирусологичен неуспех като краен резултат в проучвания *ARTEMIS*, *ODIN* и *TITAN*.

	ARTEMIS Седмица 192	ODIN Седмица 48		TITAN Седмица 48
	PREZISTA/рито навир 800/100 mg веднъж дневно N=343	PREZISTA/ритона вир 800/100 mg веднъж дневно N=294	PREZISTA/ритон авир 600/100 mg два пъти дневно N=296	PREZISTA/ритона вир 600/100 mg два пъти дневно N=298
Общ брой случаи на вирусологичен неуспех ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Пациенти с ребаунд	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Пациенти без супресия	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен генотип изходно ниво/крайна точка, развили мутации ^b като крайна точка, n/N				
Основни (главни) мутации, свързани с протеазните инхибитори	0/43	1/60	0/42	6/28
Мутации, свързани с резистентност към протеазни инхибитори (PI RAM)	4/43	7/60	4/42	10/28
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен фенотип изходно ниво/крайна точка, проявили загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като крайна точка в сравнение с изходно ниво, n/N				
Протеазен инхибитор				
дарунавир	0/39	1/58	0/41	3/26
ампренавир	0/39	1/58	0/40	0/22
атазанавир	0/39	2/56	0/40	0/22
индинавир	0/39	2/57	0/40	1/24
лопинавир	0/39	1/58	0/40	0/23
саквинавир	0/39	0/56	0/40	0/22
типранавир	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Цензуриран алгоритъм TLOVR (време на загуба на вирусологичен отговор) без вирусологичен неуспех на базата на HIV-1 PHK < 50 копия/ml, с изключение на TITAN (HIV-1 PHK < 400 копия/ml)

^b Списъци на IAS-USA

Наблюдава се ниска степен на развитие на устойчив HIV-1 вирус при пациенти, нелекувани с ART, които се лекуват за първи път с дарунавир/кобицистат, веднъж дневно, в комбинация с други ART и при пациенти, лекувани с ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир, получаващи дарунавир/кобицистат в комбинация с други ART. В таблицата по-долу са показани развитието на HIV-1 протеазни мутации и загубата на чувствителност към протеазни инхибитори в случаите на вирусологичен неуспех като крайна точка в изпитване GS-US-216-130.

	GS-US-216-0130 Седмица 48	
	Нелекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N=295	Лекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N=18
Брой пациенти с вирусологичен неуспех ^a и с генотипни данни за развити мутации ^b като крайна точка, n/N		
Основни (главни) PI мутации	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7
Брой пациенти с вирусологичен неуспех ^a и фенотипни данни, показващи резистентност към PI като крайна точка ^c , n/N		
HIV PI дарунавир	0/8	0/7

ампренавир	0/8	0/7
атазанавир	0/8	0/7
индинавир	0/8	0/7
лопинавир	0/8	0/7
саквинавир	0/8	0/7
типренавир	0/8	0/7

- ^a Вирусологичен неуспех дефиниран като: несупресиран, потвърдено чрез намаление на HIV-1 РНК $< 1 \log_{10}$ в сравнение с изходно ниво и ≥ 50 копия/ml на седмица 8; ребаунд: HIV-1 РНК < 50 копия/ml, последвано от потвърдени HIV-1 РНК ≥ 400 копия/ml или потвърдено $> 1 \log_{10}$ HIV-1 РНК повишение спрямо надира; прекратяване на лечението с HIV-1 РНК ≥ 400 копия/ml на последната визита.
- ^b IAS-USA списъци
- ^c При GS-US216-130 фенотипа на изходно ниво не е наличен

Кръстосана резистентност

ФС на дарунавир е по-малка от 10 на 90% от 3 309-те клинични изолата, резистентни към ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и/или типранавир, което показва, че вирусите, резистентни към повечето протеазни инхибитори остават чувствителни към дарунавир.

При неуспех от вирусологичното лечение в изпитването *ARTEMIS* не е наблюдавана кръстосана резистентност с друг протеазен инхибитор.

При неуспех от вирусологичното лечение в изпитването GS-US-216-130 не е наблюдавана кръстосана резистентност с други HIV протеазни инхибитори.

Клинични резултати

Фармакокинетичният потенциращ ефект на кобицистат върху дарунавир е оценен във фаза I проучване при здрави индивиди, подложени на лечение с дарунавир 800 mg в комбинация с кобицистат 150 mg или ритонавир 100 mg веднъж дневно. Фармакокинетичните параметри на дарунавир в стационарно състояние са съпоставими, когато са потенцирани с кобицистат в сравнение с ритонавир. За информация относно кобицистат се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Възрастни пациенти

Ефикасност на дарунавир 800 mg веднъж дневно, прилаган съвместно със 150 mg кобицистат веднъж дневно при пациенти, на които не е прилагана ART и пациенти, лекувани с ART

GS-US-216-130 е фаза III проучване с едно рамо, отворено, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир с кобицистат при 313 HIV-1 инфектирани възрастни пациенти (295 без предшестващо лечение и 18 с предшестващо лечение). Тези пациенти са получили дарунавир 800 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно с избрана от изследователя основна схема, която се състои от 2 активни NRTI.

HIV-1 инфектирани пациенти, които отговарят на критериите за включване в това изпитване с генотип при скрининг, който не показва никакви мутации, свързани с резистентност към дарунавир и плазмено ниво на HIV-1 РНК $\geq 1\,000$ копия/ml. Таблицата по-долу показва данните за ефикасността от анализ на седмица 48 от проучване GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Резултати на седмица 48	Нелекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N=295	Лекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N=18	Всички дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N=313
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
средна промяна на HIV-1 РНК спрямо изходните стойности ($\log_{10}$ копия/ml)	-3,01	-2,39	-2,97

средна промяна в броя на CD4+ клетките, спрямо изходните стойности ^b	+174	+102	+170
---	------	------	------

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

Ефикасност на PREZISTA 800 mg веднъж дневно, прилаган съвместно със 100 mg ритонавир веднъж дневно при пациенти, на които не е прилагана ART

Доказателствата за ефикасност на PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно се основават на анализ на данните на седмица 192 от рандомизирано, контролирано, открито Фаза III изпитване ARTEMIS при пациенти, на които не е прилагана ART, инфектирани с HIV-1, сравняващи PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с лопинавир/ритонавир 800/200 mg дневно (прилагани в режим два пъти дневно или веднъж дневно). И при двете рамена е използвана фиксирана основна схема, съставена от тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно и емтрицитабин 200 mg веднъж дневно.

В таблицата по-долу са изложени данни за ефикасността на седмици 48 и 96 от изпитването ARTEMIS:

ARTEMIS						
	Седмица 48 ^a			Седмица 96 ^b		
Резултати	PREZISTA/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	Лопинавир/ ритонавир 800/200 mg дневно N=346	Разлика в лечението (95% CI от разликата)	PREZISTA/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	Лопинавир/ ритонавир 800/200 mg дневно N=346	Разлика в лечението (95% CI от разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^c Всички пациенти	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
С изходно ниво на HIV- РНК < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
С изходно ниво на HIV- РНК ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
С изходен брой на CD4+ клетки < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
С изходен брой на CD4+ клетки ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
медиана на промяна в броя на CD4+ клетки спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Данни, базирани на анализи на седмица 48

^b Данни, базирани на анализи на седмица 96

^c Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^d Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

^e При незавършване се отбелязва неуспех: пациентите, които са прекъснали по-рано се отбелязват с промяна, равна на 0

Не по-малка ефективност на вирусологичния отговор към лечението с PREZISTA/ритонавир, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml е демонстрирана (в предварително определената граница от 12% не по-малка ефективност) и в двете популации – „планирани за лечение” (Intent-To-Treat, ITT) и „по протокол” (On Protocol, OP) при анализа на седмица 48. Тези резултати се потвърждават и с анализа на данните на седмица 96 от лечението в изпитване *ARTEMIS*. Те са се запазили до седмица 192 от лечението в изпитване *ARTEMIS*.

Ефикасност на PREZISTA 600 mg два пъти дневно, съвместно със 100 mg ритонавир два пъти дневно при пациенти, лекувани с ART

Доказателствата за ефикасност на PREZISTA, прилаган едновременно с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно), при пациенти, на които е приложена ART, са базирани на анализа на седмица 96 от Фаза III изпитване *TITAN* при пациенти, нелекувани с лопинавир, които са били на ART, анализа на седмица 48 от Фаза III изпитване *ODIN* при пациенти, преминали ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир и анализа на седмица 96 от Фаза IIb, проучвания *POWER 1* и *2* при пациенти, преминали ART, с високо ниво на резистентност към протеазни инхибитори.

TITAN е рандомизирано, контролирано, открито Фаза III изпитване, сравняващо едновременното прилагане на PREZISTA с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно), спрямо лопинавир/ритонавир (400/100 mg два пъти дневно), при HIV-1 инфектирани възрастни пациенти, на които е приложена ART, но не са лекувани с лопинавир. И при двете рамена е използван оптимален основен режим (OBR), съставен най-малко от 2 антиретровирусни средства (NRTI с или без NNRTI).

В таблицата по-долу са изложени данни за ефикасността от анализ на седмица 48 от изпитването *TITAN*.

TITAN			
Резултати	PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно + OBR N=298	Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно + OBR N=297	Разлика в лечението (95% CI от разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
медиана на промяна в броя на CD4 ⁺ клетките спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

^c NC=F

На седмица 48 не по-малка ефективност на вирусологичния отговор към лечението с PREZISTA/ритонавир, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 400 и < 50 копия/ml е демонстрирана (в предварително определената граница от 12% не по-малка ефективност) и в двете популации – ITT и OP. Тези резултати се потвърждават и при анализа на данните на седмица 96 от лечението в изпитване *TITAN*, където 60,4% от пациентите в рамото на PREZISTA /ритонавир имат ниво на HIV-1 РНК < 50 копия /ml на седмица 96 в сравнение с 55,2% в рамото на лопинавир/ритонавир [разлика: 5,2%, 95% CI (-2,8; 13,1)].

ODIN е Фаза III, рандомизирано, открито проучване, сравняващо PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно при HIV-1 инфектирани пациенти, преминали ART, чиито резултати от скрининг теста за генотипна резистентност не сочат мутации, свързани с резистентност към дарунавир (т.е. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) и скринингово ниво на HIV-1 РНК > 1 000 копия/ml. Анализът на ефикасността е направен въз основа на данните на седмица 48 от

лечението (вж. таблицата по-долу). И при двете рамена е използван OBR ≥ 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI).

ODIN			
Резултати	PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно + OBR N=294	PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно + OBR N=296	Разлика в лечението (95% CI за разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
С изходно ниво на HIV-1 РНК (копия/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)
С изходен брой на CD4+ клетки ($\times 10^6/l$)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
С HIV-1 субтип			
Тип В	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Тип АЕ	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Тип С	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Друг ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ($\times 10^6/l$) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

^c Субтипове A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF и CRF06_CPX

^d Разлика в средните стойности

^e Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

На седмица 48 от лечението с PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно не е демонстрирано превъзходство на вирусологичния отговор, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml (в предварително определена 12% граница за липса на превъзходство) в сравнение с двете популации на лечение с PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно – ITT и OP.

PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно при пациенти, преминали ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК $\geq 100 000$ копия/ml или брой на CD4+ клетки < 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точки 4.2 и 4.4). Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В.

Проучванията **POWER 1** и **POWER 2** са рандомизирани, контролирани проучвания, сравняващи PREZISTA, прилаган едновременно с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) и контролна група от инфектирани с HIV-1 пациенти с неуспех в повече от един режим, съдържащ протеазен инхибитор, които приемат протеазни инхибитори с режим по избор на изследователя. И в двете проучвания е използван оптимален основен режим (OBR), съдържащ минимум 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI) с или без енфувиртид (ENF).

В таблицата по-долу са изложени данните за ефикасност от анализите на седмици 48 и 96 от комбинираните проучвания *POWER 1* и *POWER 2*

POWER 1 и POWER 2 сборни данни						
	Седмица 48			Седмица 96		
<i>Резултати</i>	PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Контролна група n=124	Разлика при лечението	PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Контролна група n=124	Разлика при лечението
HIV РНК < 50 копия/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Според продължаване на наблюдението след получаване на последните данни

^c 95% доверителни интервали

Анализите на данните до седмица 96 от лечението в изпитвания *POWER* показва устойчива антиретровирусна ефикасност и имунологична полза.

От 59 пациенти, които отговарят на лечението с пълна супресия на вируса (< 50 копия/ml) на седмица 48, 47 пациенти (80% от тези, които отговарят на лечението на седмица 48) продължават да отговарят на лечението и на седмица 96.

Изходен генотип или фенотип и вирусологичен отговор

Изходният генотип и изходните FC на дарунавир (промяна в чувствителността спрямо нормата) са прогностичен фактор за вирусологичния резултат.

Съотношение (%) от пациентите с отговор (HIV-1 РНК < 50 копия/ml на 24 седмица) към PREZISTA, прилаган с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, според изходния генотип^a и изходните FC на дарунавир и при употреба на енфувитрид (ENF): резултат от анализа на проучванията POWER и DUET.

	Брой на изходните мутации ^a				Изходна FC на дарунавир ^b			
Отговор (HIV-1 РНК < 50 копия/ml на седмица 24) %, n/N	Всички граници	0-2	3	≥ 4	Всички граници	≤ 10	10-40	> 40
Всички пациенти	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
Пациенти, които не са приемали/лекувани преди това с ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Пациенти, нелекувани досега с ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Брой на мутациите от списъка с мутации, свързани с намален отговор към PREZISTA/ритонавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V или L89V)

^b Многократна промяна в EC₅₀

^c „Пациенти, които не са приемали/лекувани преди това с ENF” са пациенти, които не са приемали ENF или такива, които приемат ENF, но не за първи път

^d „Пациенти, нелекувани досега с ENF” са пациенти, които употребяват ENF за първи път

Педиатрични пациенти

Ефикасност на PREZISTA с ритонавир при педиатрични пациенти

Педиатрични пациенти, получавали ART, на възраст от 6 до < 18 години и с минимално тегло 20 kg

DELPHI е открито Фаза II изпитване, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на PREZISTA с ниска доза ритонавир при 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция на възраст от 6 до 17 години и с минимално тегло 20 kg, получили ART. Тези пациенти са получавали PREZISTA/ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 4.2 за препоръчвани дози в зависимост от теглото). Вирусологичният отговор е определен като намалено вирусно натоварване на плазмената HIV-1 РНК с минимум 1,0 log₁₀ спрямо изходните стойности.

В това проучване на пациентите с риск от прекратяване на терапията поради непоносимост към ритонавир перорален разтвор (напр. нетърпимост към вкуса) е било разрешено да преминат към прием на капсули. От 44 пациенти, приемащи ритонавир перорален разтвор, 27 са преминали към прием на капсула 100 mg и са надвишили дозата ритонавир спрямо теглото, но без промени в наблюдаваната безопасност.

DELPHI	
Резултати на седмица 48	PREZISTA/ритонавир N=80
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	47,5% (38)
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ^b	147

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b При незавършване се отбелязва неуспех: пациентите, които са прекъснали по-рано, се отбелязват с промяна, равна на 0

Съгласно цензурирания алгоритъм TLOVR 24 (30,0%) пациенти са имали вирусологичен неуспех, от които 17 (21,3%) са с ребаунд, а 7 (8,8%) – с липсващ предшестващ отговор.

Педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години, които са получавали ART

Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на PREZISTA/ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства, при 21 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, получавали антиретровирусно лечение, на възраст от 3 до < 6 години и тегло от 10 kg до < 20 kg, са оценени в отворено Фаза II изпитване **ARIEL**. Пациентите са подложени на базиран на теглото терапевтичен режим с два приема дневно, пациентите с тегло от 10 kg до < 15 kg приемат доза дарунавир/ритонавир 25/3 mg/kg два пъти дневно, а тези с тегло от 15 kg до < 20 kg – 375/50 mg два пъти дневно. На седмица 48 вирусологичния отговор, дефиниран като процент от пациентите с доказан плазмен вирусен товар < 50 HIV-1 РНК копия/ml, е бил оценен при 16 педиатрични пациенти с тегло от 15 kg до < 20 kg и 5 педиатрични пациенти с тегло от 10 kg до < 15 kg, получавали PREZISTA/ритонавир в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 4.2 препоръки за дозиране на килограм телесно тегло).

ARIEL		
Резултати на седмица 48	PREZISTA/ритонавир	
	10 kg до < 15 kg N=5	15 kg до < 20 kg N=16
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Промяна в процента CD4+ спрямо изходните стойности ^b	4	4
Средна промяна в брой на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ^b	16	241

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b NC=F

Данните за ефикасност при педиатричните пациенти под 15 kg са ограничени и не могат да се правят препоръки за дозировката.

Педиатрични пациенти, които не са лекувани с ART на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg

DIONE е открито, Фаза II проучване, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на PREZISTA с ниска доза ритонавир при 12 HIV-1 инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg, които не са лекувани с ART. Тези пациенти са получавали PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства. Вирусологичният отговор е дефиниран като намаляване на вирусния товар на плазмената HIV-1 РНК с поне 1,0 log₁₀ спрямо изходните стойности.

DIONE	
Резултати на седмица 48	PREZISTA/ритонавир N=12
HIV-1 RNA < 50 копия/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ процентна промяна спрямо изходните стойности	14
CD4+ средна промяна в броя на клетките спрямо изходните стойности ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ намаляване в плазмения вирусен товар спрямо изходните стойности	100%

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма.

^b Участник, незавършил изпитването, се счита за случай на вирусологичен неуспех: на пациентите, прекратили участието си преди края на изпитването, се приписва промяна, равна на 0

Ефикасност на PREZISTA с кобицистат при педиатрични пациенти

В открито клинично изпитване фаза II/III GS-US-216-0128 ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на дарунавир 800 mg и кобицистат 150 mg (прилагани като отделни таблетки) и най-малко 2 NRTI са оценени при 7 инфектирани с HIV-1, лекувани преди това, с вирусна супресия юноши с минимално тегло 40 kg. Пациентите са на стабилна антиретровирусна схема (в продължение на най-малко 3 месеца), състояща се от дарунавир, прилаган с ритонавир в комбинация с 2 NRTI. Те са преминали от ритонавир към кобицистат 150 mg веднъж дневно и са продължили с дарунавир (N=7) и 2 NRTI.

Вирусологичен резултат при лекувани с ART, с вирусна супресия юноши в седмица 48	
GS-US-216-0128	
Резултати в Седмица 48	Дарунавир/кобицистат + най-малко 2 NRTI (N=7)
HIV-1 RNA < 50 копия/ml според FDA Snapshot Approach	85,7% (6)
CD4+ процентна промяна на медианата спрямо изходните стойности ^a	-6,1%
CD4+ брой на клетки: промяна на медианата спрямо изходните стойности ^a	-342 клетки/mm ³

^a Няма приписана стойност (наблюдавани данни).

Бременност и след раждане

Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно) в комбинация с основен режим, са оценени в клинично проучване при 36 бременни жени (18 във всяко рамо) по време на втория и третия триместър и след раждането. Вирусологичният отговор е запазен през целия период на проучването в двете рамена. Няма настъпило предаване от майка на дете, при децата, родени от 31 пациентки, които са останали на

антиретровирусното лечение до раждането. Няма нови клинично значими находки за безопасността в сравнение с познатия профил на безопасност на дарунавир/ритонавир при възрастни инфектирани с HIV-1 (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат или ритонавир, са оценени при здрави възрастни доброволци и при пациенти, инфектирани с HIV-1.

Експозицията на дарунавир е по-висока при пациенти, инфектирани с HIV-1, отколкото при здравите индивиди. Повишената експозиция на дарунавир при пациенти, инфектирани с HIV-1, в сравнение със здравите индивиди, може да бъде обяснена с по-високите концентрации на α_1 -кисел гликопротеин (AAG) при пациентите, инфектирани с HIV-1, което води до по-голямо свързване на дарунавир с плазмения α_1 -кисел гликопротеин и следователно до по-високи плазмени концентрации.

Дарунавир се метаболизира основно от CYP3A. Кобицистат и ритонавир инхибират CYP3A и по този начин значително увеличават плазмените концентрации на дарунавир.

За информация относно фармакокинетичните свойства на кобицистат се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Абсорбция

Дарунавир се абсорбира бързо след перорално приложение. Максималните плазмени концентрации на дарунавир в присъствието на ниска доза ритонавир като цяло се достигат в рамките на 2,5-4,0 часа.

Абсолютната бионаличност при перорално приложение на единична доза от 600 mg дарунавир, приложен самостоятелно, е приблизително 37% и се увеличава приблизително до 82% в присъствието на 100 mg ритонавир два пъти дневно. Общият ефект на фармакокинетично усилване от ритонавир е приблизително 14 пъти повишение на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация със 100 mg ритонавир два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Когато се прилага без храна, относителната бионаличност на дарунавир в присъствието на кобицистат или ниска доза ритонавир е по-ниска в сравнение с приема с храна. Следователно, PREZISTA таблетки трябва бъде приеман с кобицистат или ритонавир и с храна. Видът на храната не се отразява на експозицията на дарунавир.

Разпределение

Дарунавир се свързва приблизително 95% с плазмените протеини. Дарунавир се свързва главно с плазмения α_1 -кисел гликопротеин (AAG).

След интравенозно приложение, обемът на разпределение на самостоятелно приложен дарунавир е $88,1 \pm 59,0$ l (средни стойности $\pm$ стандартно отклонение) и се увеличава до $131 \pm 49,9$ l (средни стойности $\pm$ стандартно отклонение) в присъствието на 100 mg ритонавир, приеман два пъти дневно.

Биотрансформация

In vitro експериментални проучвания с човешки чернодробни микrozоми (HLM) показват, че дарунавир се подлага основно на оксидативен метаболизъм. Дарунавир се метаболизира в значителна степен от чернодробната CYP-система и почти изключително от изозима CYP3A4. Едно изпитване с 14 C-дарунавир при здрави доброволци показва, че основна част от радиоактивността в плазмата след единична доза дарунавир/ритонавир 400/100 mg се дължи на основното активно вещество. Най-малко три оксидативни метаболита на дарунавир са идентифицирани при хора, като всички показват активност, която е поне 10 пъти по-малка от активността на дарунавир срещу изходната форма на HIV (див тип вирус).

Елиминиране

След приема на единична доза ^{14}C -дарунавир с ритонавир 400/100 mg, приблизително 79,5% и 13,9% от приложената доза ^{14}C -дарунавир може да бъде намерена съответно в изпражненията и урината. Непромененият дарунавир представлява около 41,2% и 7,7% от приложената доза съответно в изпражненията и урината. Терминалният елиминационен полуживот на дарунавир е приблизително 15 часа, когато е комбиниран с ритонавир.

Клирънсът на дарунавир при интравенозно приложение, приложен самостоятелно (150 mg) и в присъствието на ниска доза ритонавир, е съответно 32,8 l/h и 5,9 l/h.

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 74 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст 6-17 години и с минимално тегло 20 kg показва, че резултатът от приложените дози PREZISTA/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 14 педиатрични пациенти, на които вече е прилагано лечение, на възраст 3 до < 6 години и с минимално тегло от 15 kg до < 20 kg показва, че приложените дози PREZISTA/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 12 педиатрични пациенти, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg, показва че PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно води до експозиция на дарунавир сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи PREZISTA/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно. Затова същата доза веднъж дневно може да се използва и при юноши, които са получавали лечение, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM)* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2).

* Мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 10 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст от 3 до < 6 години и с минимално тегло от 14 до < 20 kg, показва, че дозите в зависимост от теглото водят до експозиция на дарунавир, сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). В допълнение, фармакокинетичното моделиране и симулация на експозициите на дарунавир при педиатрични пациенти, на възраст от 3 до < 18 години потвърждават, че експозициите на дарунавир са наблюдавани в клинични проучвания и позволяват идентифицирането на дозата в зависимост от теглото при схеми на прилагане веднъж дневно на PREZISTA/ритонавир при педиатрични пациенти, с минимално тегло 15 kg, независимо дали са лекувани или не с ART, без DRV-RAM* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2).

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

Фармакокинетиката на дарунавир 800 mg, прилаган едновременно с кобицистат 150 mg при педиатрични пациенти, е проучена при 7 юноши на възраст от 12 до под 18 години с минимално тегло 40 kg в Проучване GS-US-216-0128. Средната геометрична експозиция при юношите (AUC_{tau}) е подобна за дарунавир и повишена с 19% за кобицистат в сравнение с експозицията, постигната при възрастни, получавали дарунавир 800 mg, прилаган едновременно с кобицистат 150 mg в Проучване GS-US-216-0130. Наблюдаваната разлика за кобицистат не се счита за клинично значима.

	Възрастни в Проучване GS-US-216-0130, седмица 24 (Референтна група) ^a Средно (%CV) GLSM	Юноши в Проучване GS-US-216-0128, ден 10 (Изпитвана група) ^b Средно (%CV) GLSM	Съотношение на GLSM (90% CI) (Изпитвана/референтна)
N	60 ^c	7	
Показател за DRV PK			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Показател за COBI PK			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Седмица 24 интензивни ФК данни от участници, получавали DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Ден 10 интензивни ФК данни от участници, получавали DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 за AUC_{tau} и C_{tau}.

^d Концентрацията преди приложението (0 часа) е използвана като сурогат за концентрацията след 24 часа за целите на изчисляване на AUC_{tau} и C_{tau} в Проучване GS-US-216-0128.

^e N=57 и N=5 за GLSM на C_{tau} съответно в Проучване GS-US-216-0130 и Проучване GS-US-216-0128.

Пациенти в старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ при инфектирани с HIV пациенти показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се различава значително при изследваната възрастова група (18 до 75 години) пациенти, инфектирани с HIV (n=12, възраст ≥ 65) (вж. точка 4.4). Все пак при пациентите над 65 години са налице само ограничени данни.

Пол

Популационният фармакокинетичен анализ показва малко по-голяма експозиция на дарунавир (16,8%) при жените, инфектирани с HIV в сравнение с мъжете. Тази разлика няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Резултатите от едно проучване на масовия баланс с ¹⁴C-дарунавир с ритонавир показва, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретира в урината непроменен.

Въпреки че дарунавир не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се повлиява значително при инфектирани с HIV пациенти с умерено бъбречно нарушение (CrCl между 30-60 ml/min, n=20) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Дарунавир се метаболизира и елиминира основно в черния дроб. Едно изпитване при многократно приложение на PREZISTA, прилаган съвместно с ритонавир (600/100 mg) два пъти дневно, показва, че общите плазмени концентрации на дарунавир при индивиди с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh, n=8) и умерено (Клас В по класификацията на Child-

Pugh, n=8) чернодробно увреждане, са сравними с тези при здрави индивиди. Същевременно концентрациите на несвързания дарунавир са съответно приблизително 55% (Клас А по класификацията на Child-Pugh) и 100% (Клас В по класификацията на Child-Pugh) по-високи. Клиничното значение на това повишение не е известно, следователно PREZISTA трябва да се използва внимателно при такива пациенти. Ефектът на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дарунавир все още не е проучен (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Бременност и след раждане

Експозицията на общия дарунавир и ритонавир, след прием на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно и дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема като цяло е по-ниска по време на бременност в сравнение с тази след раждането. Въпреки това, за несвързания (т.е. активен) дарунавир, фармакокинетичните параметри намаляват по-слабо по време на бременност в сравнение с тези след раждането, поради повишение на несвързаната фракция на дарунавир по време на бременност в сравнение с тази след раждането.

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)	Втори триместър на бременността (n=12)^a	Трети триместър на бременността (n=12)	След раждане (6-12 седмици) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 6 31	6 659 ± 2 364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11 за AUC_{12h}

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)	Втори триместър на бременността (n=17)	Трети триместър на бременността (n=15)	След раждане (6-12 седмици) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 28%, 26% и 26% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 18%, 16% по-ниски и 2% по-високи, в сравнение с тези след раждането.

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 33%, 31% и 30% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 29%, 32% и 50% по-ниски, в сравнение с тези след раждането.

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно по време бременност води до ниска експозиция на дарунавир. При жени, приемащи дарунавир/кобицистат през втория триместър от бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 49%, 56% и 92% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 37%, 50% и 89% по-ниски в сравнение с тези след раждането. Несвързаната

фракция също значително намалява, включително и понижение на нивата на C_{min} с около 90%. Основната причина за тези ниски експозиции е съществено понижаване на експозицията на кобицистат, вследствие на ензимна индукция, свързана с бременността (вж. по-долу).

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно $\pm$ SD)	Втори триместър на бременността (n=7)	Трети триместър на бременността (n=6)	След раждане (6-12 седмици (n=6))
C_{max} , ng/ml	4 340 $\pm$ 1 616	4 910 $\pm$ 970	7 918 $\pm$ 2 199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47 293 $\pm$ 19 058	47 991 $\pm$ 9 879	99 613 $\pm$ 34 862
C_{min} , ng/ml	168 $\pm$ 149	184 $\pm$ 99	1 538 $\pm$ 1 344

Експозицията на кобицистат е по-ниска по време на бременност, което потенциално води до по-слабо от оптималното потенциране на дарунавир. През втория триместър от бременността стойностите на кобицистат C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 50%, 63% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането. През третия триместър от бременността стойностите на кобицистат C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 27%, 49% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Провеждани са токсикологични проучвания при животни, подложени на експозиция до нива на клиничната експозиция на дарунавир, приложен самостоятелно при мишки, плъхове и кучета и приложен в комбинация с ритонавир при плъхове и кучета.

В токсикологични проучвания при многократно приложение при мишки, плъхове и кучета, са налице само ограничени ефекти от лечението с дарунавир. При гризачи идентифицираните прицелни органи са хемопоеитичната система, кръвосъсирващата система, черния дроб и щитовидната жлеза. Наблюдава се променливо, но ограничено намаление на параметрите, свързани с червените кръвни клетки, заедно с увеличение на активираното парциално тромбопластиново време.

Наблюдават се промени в черния дроб (хепатоцитна хипертрофия, вакуолизация, повишени чернодробни ензими) и щитовидната жлеза (фоликуларна хипертрофия). При плъхове комбинацията от дарунавир с ритонавир води до малко увеличение на ефекта върху параметрите на червените кръвни клетки, черния дроб и щитовидната жлеза и увеличени случаи на островна фиброза в панкреаса (само при мъжки плъхове) в сравнение с лечение с дарунавир, прилаган самостоятелно. При кучета не се идентифицират никакви значими токсикологични находки в прицелните органи при експозиция, равни на експозицията при клиничното приложение на препоръчваната доза.

В едно изпитване, проведено при плъхове, броят на жълтите тела и имплантациите намаляват при наличието на токсичност за майката. Иначе няма никакви ефекти върху чифтосването и фертилността при лечение с дарунавир до 1 000 mg/kg/ден и нива на експозиция под (AUC – 0,5 пъти) тези при хора при клинично препоръчваната доза. До същите нива на дозата при плъхове и зайци, лекувани с дарунавир, приложен самостоятелно, не се наблюдава тератогенност, нито пък при мишки, лекувани в комбинация с ритонавир. Нивата на експозиция са по-ниски отколкото тези при препоръчваната клинична доза при хора. При оценка на пре- и постнаталното развитие при плъхове, дарунавир със или без ритонавир, причинява преходно намаление на повишаването на теглото на поколението преди то да бъде отбито, а също така се наблюдава леко забавяне при отварянето на очите и ушите. Дарунавир в комбинация с ритонавир причинява намаление в броя на новородените плъхове, които показват стряскащ отговор на 15-тия ден от кърменето и намаление в броя новородените плъхове, които оцеляват по време на кърменето. Тези ефекти могат да са вторични на експозицията на

новородените плъхове на активното вещество чрез млякото и/или на майчината токсичност. При лечението с дарунавир, прилаган самостоятелно или в комбинация с ритонавир, не се наблюдава никакво засягане на функциите след отбиване. При млади плъхове, получаващи дарунавир до 23 – 26 ден, при някои животни се наблюдава увеличена смъртност с конвулсии. Експозицията в плазмата, черния дроб и мозъка е значително по-висока от тази при възрастни плъхове след приложение на сравними дози в mg/kg между 5 и 11 дневна възраст. След 23 ден от живота експозицията е сравнима с тази при възрастни плъхове. Повишената експозиция, изглежда поне отчасти, се дължи на незрелостта на лекарство-метаболизиращите ензими при младите животни. Не се наблюдават свързани с лечението смъртни случаи при млади плъхове, при които е приложен 1 000 mg/kg дарунавир (единичнадоза) на 26-дневна възраст или 500 mg/kg (многократна доза) от 23-дневна до 50-дневна възраст и експозицията и профилът на токсичност са сравними с наблюдаваните при възрастни плъхове.

Поради несигурност по отношение на скоростта на образуване на кръвно-мозъчна бариера и на чернодробни ензими при хората PREZISTA с ниска доза ритонавир не трябва да се прилага при деца под 3 години.

Дарунавир е оценен за карциногенен потенциал при прилагане със стомашна сонда на мишки и плъхове до 104 седмици. Прилагани са дневни дози от 150, 450 и 1 000 mg/kg на мишки и дози от 50, 150 и 500 mg/kg на плъхове. Наблюдавано е дозозависимо повишение на случаите на хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки и женски екземпляри от двата вида. При мъжки плъхове са забелязани тироидни фоликуларни клетъчни аденоми. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на случаите на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на честотата на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Смята се, че наблюдаваните хепатоцелуларни и тироидни тумори при гризачи имат ограничено значение при хора. Многократното прилагане на дарунавир при плъхове предизвиква индукция на чернодробните микрозомални ензими и повишено елиминиране на тироидните хормони, което предразполага плъховете, но не и хората, към тироидни неоплазми. При най-високите дози при изследванията, системната експозиция на дарунавир (въз основа на AUC) е между 0,4 и 0,7 пъти (мишки) и 0,7 и 1 пъти (плъхове), в сравнение с тази, наблюдавана при хора при препоръчвани терапевтични дози.

След 2 години прилагане на дарунавир при експозиция на или под нивото на експозицията при хора, се наблюдават промени в бъбреците при мишки (нефроза) и плъхове (хронична прогресивна нефропатия).

Дарунавир не е мутагенен или генотоксичен при батерия от *in vitro* и *in vivo* тестове, включително за обратна мутация при бактерии (Ames), хромозомни аберации при човешки лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилцелулоза
Микрокристална целулоза
Кармелоза натрий
Лимонена киселина монохидрат
Сукралоза
Аромат на ягодава сметана
Маскиращ овкусител
Натриев метилпарахидроксибензоат (E219)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява. Да се избягва излагане на прекомерна топлина.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тъмна стъклена многодозова бутилка за 200 ml суспензия с полипропиленова запушалка с уплътнение от полиетилен с ниска плътност (LDPE), опакована с 6 ml дозираща пипета за перорално приложение, с деления през 0,2 ml. В гърлото на бутилката има тапа от полиетилен с ниска плътност (LDPE), в която се поставя дозиращата пипета.

PREZISTA перорална суспензия се предлага в опаковки от една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разклатете бутилката енергично преди всяко приложение. Предоставената дозираща пипета за перорално приложение не трябва да се използва за други лекарствени продукти.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/380/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 февруари 2007 г.

Дата на последно подновяване: 19 септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 75 mg филмирани таблетки
PREZISTA 150 mg филмирани таблетки
PREZISTA 600 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

PREZISTA 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg дарунавир (darunavir) (като етанолат).

PREZISTA 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg дарунавир (darunavir) (като етанолат).

PREZISTA 600 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир (darunavir) (като етанолат).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа максимум 2,750 mg оцветител сънсет жълто FCF (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

PREZISTA 75 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка.

Бяла таблетка 9,2 mm с овална форма, с вдлъбнато релефно означение „75” от едната страна и „TMC” от другата страна.

PREZISTA 150 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка.

Бяла таблетка 13,7 mm с овална форма, с вдлъбнато релефно означение „150” от едната страна и „TMC” от другата страна.

PREZISTA 600 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка.

Оранжева таблетка 21,1 mm с овална форма, с вдлъбнато релефно означение “600MG” от едната страна и “TMC” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, е показан за употреба в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на пациенти с инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1) (вж. точка 4.2).

PREZISTA 75 mg, 150 mg и 600 mg таблетки могат да се използват за прилагане на подходящи дозови режими (вж. точка 4.2):

- за лечението на HIV-1 инфекция при възрастни пациенти, преминали антиретровирусна терапия (Antiretroviral therapy, ART), включително и тези, които са интензивно лекувани преди това;
- за лечението на HIV-1 инфекция при педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години и с тегло минимум 15 kg.

При вземането на решение за започване на лечение с PREZISTA, едновременно с ниска доза ритонавир, трябва да се обсъди внимателно провежданото преди това лечение при всеки отделен пациент и видовете мутации, свързани с различните средства. Използването на PREZISTA трябва да се ръководи от изследванията на генотипа и фенотипа (когато са възможни) и провежданото преди това лечение (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от медицински специалист с опит в лечението на HIV инфекция. След започване на лечение с PREZISTA, пациентите трябва да се съветват да не променят дозата, лекарствената форма или да не прекратяват терапията без да го обсъдят с медицинския си специалист.

Дозировка

PREZISTA трябва винаги да се прилага перорално заедно с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер (усилвател) и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Следователно, преди започването на лечение с PREZISTA, трябва да бъде направена справка с Кратката характеристика на продукта ритонавир.

PREZISTA е наличен и под формата на перорална суспензия, за употреба при пациенти, които не могат да преглътнат таблетките PREZISTA (моля, вижте Кратка характеристика на продукта за PREZISTA перорална суспензия).

Възрастни пациенти, на които е прилагана ART

Препоръчителната схема на прилагане на PREZISTA е 600 mg два пъти дневно, приемана с ритонавир 100 mg два пъти дневно с храна. Таблетки PREZISTA 75 mg, 150 mg и 600 mg могат да се използват за изграждането на схема от 600 mg два пъти дневно.

Употребата на таблетки от 75 mg и 150 mg за постигане на препоръчителната доза е подходяща, когато има вероятност пациентът да прояви свръхчувствителност към конкретни оцветители или поради затруднено преглъщане на таблетките от 600 mg.

Възрастни пациенти, на които не е прилагана ART

За препоръчваните дози при такива пациенти вижте Кратка характеристика на продукта за таблетки PREZISTA 400 mg и 800 mg.

Педиатрични пациенти, на които не е прилагана ART (на възраст 3-17 години с минимално тегло 15 kg)

В таблицата по-долу са представени дозите PREZISTA и ритонавир в зависимост от теглото при педиатрични пациенти.

Препоръчителна доза PREZISTA таблетки и ритонавир при педиатрични пациенти (3-17 г.), на които не е прилагано лечение^a	
Тегло (kg)	Доза (веднъж дневно с храна)
≥ 15 kg до < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ритонавир веднъж дневно
≥ 30 kg до < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ритонавир веднъж дневно
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ритонавир веднъж дневно

^a ритонавир перорален разтвор: 80 mg/ml

Педиатрични пациенти, на които е прилагана ART (на възраст 3-17 години с минимално тегло 15 kg)

Препоръчва се употребата на PREZISTA и ритонавир два пъти дневно с храна.

При пациенти, на които са прилагани антиретровирусни лекарствени продукти, но без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAMs*) и с плазмени нива на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки x 10⁶/l, може да се приложи схема от PREZISTA с ритонавир веднъж дневно, приети с храна.

* Мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

В таблицата по-долу са представени базираните на теглото дози на PREZISTA и ритонавир при педиатрични пациенти. Препоръчителната доза на PREZISTA с ниска доза ритонавир не трябва да превишава препоръчителната доза за възрастни (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно).

Препоръчителна доза PREZISTA таблетки и ритонавир при педиатрични пациенти (3-17 г.), на които е прилагано лечение^a		
Тегло (kg)	Доза (веднъж дневно с храна)	Доза (два пъти дневно с храна)
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ритонавир веднъж дневно	375 mg PREZISTA/50 mg ритонавир два пъти дневно
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ритонавир веднъж дневно	450 mg PREZISTA/60 mg ритонавир два пъти дневно
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ритонавир веднъж дневно	600 mg PREZISTA/100 mg ритонавир два пъти дневно

^a ритонавир перорален разтвор: 80 mg/ml

Препоръчва се HIV генотипно изследване при пациенти, на които е прилагана ART. В случай, че HIV генотипното изследване не е възможно, препоръчителната схема на прилагане на PREZISTA/ритонавир при педиатрични пациенти, на които не са прилагани HIV протеазни инхибитори е веднъж дневно и два пъти дневно при пациенти, на които са прилагани HIV протеазни инхибитори.

Употребата на таблетки само от 75 mg и 150 mg или перорална суспензия 100 mg/ml за постигане на препоръчителната доза PREZISTA е подходяща, когато има вероятност пациентът да прояви свръхчувствителност към конкретни оцветители.

Съвет при пропуснати дози

В случай, че доза от PREZISTA и/или ритонавир бъде пропусната до 6 часа от обичайното време за прием, пациентът трябва да бъде инструктиран да приеме колкото е възможно по-скоро с храна предписаната доза PREZISTA и ритонавир. Ако са изминали повече от 6 часа от обичайното време за прием, пропуснатата доза не трябва да се приема и пациентът трябва да продължи по обичайната схема на прилагане.

Тази препоръка се базира на 15 часа полуживот на дарунавир, при наличието на ритонавир и на препоръчвания дозов интервал от приблизително 12 часа.

Ако пациент повърне до 4 часа след приема на лекарството, трябва да вземе друга доза PREZISTA с кобицистат или ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако пациент повърне повече от 4 часа след приема на лекарството, не трябва да приема друга доза PREZISTA с кобицистат или ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

За приложението при тази популация е налична ограничена информация и затова PREZISTA трябва да се прилага с повишено внимание в тази възрастова група (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Дарунавир се метаболизира от чернодробната система. Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh) или умерено (Клас В по класификацията на Child-Pugh) чернодробно увреждане, но PREZISTA трябва да се прилага внимателно при такива пациенти. Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тежкото чернодробно увреждане може да доведе до повишаване на експозицията на дарунавир и до влошаване на профила му на безопасност.

Следователно, PREZISTA не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не е необходимо адаптиране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

PREZISTA/ритонавир не трябва да се прилагат при деца с тегло под 15 kg, тъй като дозата за тази популация не е установена при достатъчен брой пациенти (вж. точка 5.1).

PREZISTA/ритонавир не трябва да се прилагат при деца на възраст под 3 години поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3).

В таблиците по-горе е представена схема на приложение на PREZISTA и ритонавир, базирана на теглото.

Бременност и след раждане

Не се налага корекция на дозата на дарунавир/ритонавир по време на бременност и след раждане. PREZISTA/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.2).

Начин на приложение

Пациентите трябва да се инструктират да приемат PREZISTA с ниска доза ритонавир до 30 минути след като приключат с храненето. Видът на храната не оказва влияние върху експозицията на дарунавир (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh).

Комбиниране със силни индуктори на CYP3A като на рифампицин с PREZISTA, и ниска доза ритонавир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с комбинираният продукт лопинавир/ритонавир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

Едновременна употреба на PREZISTA и ниска доза ритонавир с активни вещества, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A и за които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции. Тези активни вещества включват например:

- алфузозин
- амиодарон, бепридил, дронедазон, ивабрадин, хинидин, ранолазин
- астемизол, терфенадин
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5)
- ерго производни (например дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- елбасвир/гразопревир
- цизаприд
- дапоксетин
- домперидон
- налоксегол
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (вж. точка 4.5)

- триазолам, мидазолам приложен перорално (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил
- симвастатин, ловастатин и ломитапид (вж. точка 4.5)
- тикагрелор (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се редовно оценяване на вирусологичния отговор. В случай на липса или загуба на вирусологичен отговор трябва да се извърши изследване за резистентност.

PREZISTA винаги трябва да се прилага перорално с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 5.2). Преди започване на лечението с PREZISTA трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта ритонавир.

Увеличението на дозата ритонавир спрямо препоръчаната в точка 4.2 не оказва значителен ефект върху концентрациите на дарунавир. Не се препоръчва да се променя дозата на ритонавир.

Дарунавир се свързва предимно с α_1 -кисел гликопротеин. Това свързване с протеини е зависимо от концентрацията, показателно за насищане на връзката. Следователно, не може да се изключи протеиново изместване от лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с α_1 -киселия гликопротеин (вж. точка 4.5).

Пациенти, преминали ART – прилагане веднъж дневно

PREZISTA, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир веднъж дневно при пациенти, преминали ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК $\geq 100\,000$ копия/ml или брой на CD4+ клетките < 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2). Комбинации с оптимизиран основен режим (optimized background regimen, OBR), различни от ≥ 2 нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), не са проучени в тази популация. Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на PREZISTA при педиатрични пациенти на възраст под 3 години или с тегло под 15 kg (вж. точки 4.2 и 5.3).

Бременност

PREZISTA/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск. Изисква се повишено внимание при бременни жени със съпътстващо лечение, което може допълнително да потисне експозицията на дарунавир (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Тъй като за употребата на PREZISTA при пациенти на възраст 65 и повече години е налична ограничена информация, трябва да се внимава при предписването на PREZISTA на пациенти в старческа възраст, което е отражение на по-голямата честота на понижена чернодробна функция и съпътстващи заболявания или друга терапия (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тежки кожни реакции

В хода на програмата за клинично разработване на дарунавир/ритонавир (N=3 063) при 0,4% от пациентите се съобщава за тежки кожни реакции, които може да са придружени с треска и/или повишаване на стойностите на трансаминазите. В редки случаи ($< 0,1\%$) се съобщава за

лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) и синдром на Stevens-Johnson, а по време на постмаркетинговия опит се съобщава за токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантемна пустулоза. Лечението с PREZISTA трябва да бъде незабавно преустановено, в случай че се появят признаци или симптоми на тежки кожни реакции. Те може да включват, но без да се ограничават до: тежък обрив или обрив, придружен с треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устната кухина, конюктивит, хепатит и/или еозинофилия.

Обриви се появяват по-често при пациенти, на които е прилагано антиретровирусно лечение и които получават терапевтични схеми, съдържащи PREZISTA/ритонавир + ралтегравир, в сравнение с пациенти, получаващи PREZISTA/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без PREZISTA (вж. точка 4.8).

Дарунавир съдържа сулфонамидна група. PREZISTA трябва да бъде използван внимателно при пациенти с известна алергия към сулфонамиди.

Хепатотоксичност

При употребата на PREZISTA се съобщава за случаи на лекарствено индуциран хепатит (например остър хепатит, цитолитичен хепатит). В хода на дарунавир/ритонавир програмата за клинично разработване (N=3 063) при 0,5% от пациентите, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия (combination antiretroviral therapy, CART) с PREZISTA/ритонавир, се съобщава за случаи на хепатит. При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително и хроничен активен хепатит В или С, съществува повишен риск от нарушена чернодробна функция, в това число тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля прочетете съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Преди започване на терапия с PREZISTA/ритонавир трябва да се проведат подходящи лабораторни изследвания и пациентите трябва да се следят по време на лечението. Трябва да се предвиди често проследяване на стойностите на AST/ALT, при пациенти с установен хроничен хепатит, цироза или при пациенти, чиито стойности на трансаминазите са завишени преди лечението, особено през първите няколко месеца от терапията с PREZISTA/ритонавир.

При наличието на данни за поява на ново или влошаване на съществуващо чернодробно заболяване (клинично значимо повишаване на стойностите на чернодробните ензими и/или симптоми като умора, анорексия, гадене, жълтеница, тъмна урина, болестеност на черния дроб, хепатомегалия) при пациенти, лекувани с PREZISTA/ритонавир, трябва да се вземе своевременно решение за прекъсване или прекратяване на лечението.

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на PREZISTA не са установени при пациенти с тежки основни чернодробни нарушения и следователно е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради повишаването на плазмената концентрация на несвързания дарунавир, PREZISTA трябва да бъде използван внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Няма специални предупреждения или необходимост от коригиране на дозата на дарунавир/ритонавир при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като дарунавир и ритонавир се свързват във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е те да бъдат отстранени в значителна степен при хемодиализа или перитонеална диализа. Ето защо, не се изискват специални предпазни мерки или коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти, страдащи от хемофилия

Има съобщения за увеличено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при пациенти, страдащи от хемофилия тип А и тип В и лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. При повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или е започнато отново, ако е било прекъснато. Предполага се съществуването на причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Следователно пациентите, страдащи от хемофилия, трябва да бъдат предупредени за вероятността от увеличено кървене.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се смята за многофакторна (включително употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесната маса), случаите на остеонекроза са съобщавани особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително приложение на CART. Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекарска консултация ако изпитват ставни болки, скованост на ставите или затруднения при движение.

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност, към момента на започване на CART може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите седмици или месеци след началото на CART. Съответни примери са ретинит, причинен от цитомегаловирус, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (по-рано известна като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и ако е необходимо да бъде назначено лечение. В допълнение, реактивиране на херпес симплекс и херпес зостер е наблюдавано в клинични проучвания с PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир.

В условията на имунно възстановяване се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с лекарствени продукти

Проведени са няколко проучвания за взаимодействие с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните. По този начин ефектите на едновременно приложените лекарствени продукти могат да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността. За пълна информация относно взаимодействията с други лекарствени продукти вижте точка 4.5.

Приложението на ефавиренц в комбинация с потенциран PREZISTA веднъж дневно може да доведе до субоптимална C_{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с PREZISTA, трябва да се приложи схема PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.5).

Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A и P-гликопротеин (P-gr; вж. точки 4.3 и 4.5).

Таблетките PREZISTA 600 mg таблетки съдържат сънсет жълто FCF (E110), който може да предизвика алергична реакция.

PREZISTA 75 mg, 150 mg, и 600 mg таблетки съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Лекарствени продукти, които могат да бъдат повлияни от дарунавир, потенциран с ритонавир

Дарунавир и ритонавир са инхибитори на CYP3A, CYP2D6 и P-gr. Съвместното приложение на дарунавир/ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A и/или CYP2D6 или се транспортират от P-gr, може да доведе до повишена системна експозиция на тези лекарствени продукти, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект или нежелани реакции.

Едновременното приложение на дарунавир/ритонавир с лекарствени продукти, които имат активен(и) метаболит(и), образуван(и) чрез CYP3A, може да доведе до понижени плазмени концентрации на тези активни метаболити, потенциално водещи до загуба на терапевтичния им ефект (виж таблицата на взаимодействията по-долу).

PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A и за които увеличената системна експозиция е свързана със сериозни и/или животозастрашаващи събития (тесен терапевтичен индекс) (вж. точка 4.3).

Общият усилващ фармакокинетичен ефект на ритонавир се изразява в приблизително 14 пъти повишаване на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Следователно, PREZISTA трябва да бъде използван единствено в комбинация с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер (вж. точки 4.4 и 5.2).

Клинично изпитване, при което е използвана комбинация от лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, демонстрира повишение на активността на CYP2C9 и CYP2C19 и инхибиране на активността на CYP2D6 в присъствието на дарунавир/ритонавир, което вероятно се дължи на наличието на ниска доза ритонавир. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (като флекаинид, пропafenон, метопролол), може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти, което би могло да засили или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C9 (като варфарин) и CYP2C19 (като метадон), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Въпреки че ефектът върху CYP2C8 е проучен само *in vitro*, едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C8 (като паклитаксел, розиглитазон, репаглинид), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Ритонавир инхибира транспортерите Р-гликопротеини OATP1B1 и OATP1B3, и съвместното прилагане със субстрати на тези транспортери може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези съединения (напр. дабигатран етексилат, дигоксин, статини и бозентан, вж. таблицата за взаимодействия по-долу).

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир/ритонавир

Дарунавир и ритонавир се метаболизират от CYP3A. Очаква се, лекарствените продукти, които индуцират активността на CYP3A да увеличат клирънса на дарунавир и ритонавир, което води до по-ниски плазмени концентрации на дарунавир и ритонавир (например: рифампицин, жълт кантарион, лопинавир). Едновременното приложение на дарунавир и ритонавир с други лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да намали клирънса на дарунавир и ритонавир, което може да доведе до повишени плазмени концентрации на дарунавир и ритонавир (например: индинавир, азолови антимикотици като клотримазол). Тези взаимодействия са описани в таблицата за взаимодействия по-долу.

Таблица на взаимодействията

В таблицата по-долу са изброени взаимодействията между PREZISTA/ритонавир и антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти. Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър се основава на 90% доверителен интервал на геометричното средно съотношение, което е в рамките на ($\leftrightarrow$), под ($\downarrow$) или над ($\uparrow$) диапазона 80-125% ("неустановено" с "ND").

Няколко проучвания за лекарствени взаимодействия (отбелязани с # в таблицата по-долу) са проведени с по-ниски от препоръчаните дози дарунавир или с различна схема на прилагане (вж. точка 4.2 Дозировка). По този начин ефектите върху едновременно прилаганите лекарствени продукти може да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността.

Списъкът с примери на взаимодействия от типа лекарство-лекарство по-долу не е изчерпателен и следователно трябва да се направи справка с продуктовата информация на всички лекарствени продукти, които се прилагат едновременно с PREZISTA, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и специфичните действия, които трябва да се предприемат по отношение на едновременното приложение.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧВАНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Примери на лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
HIV АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Интегразни инхибитори		
Долутегравир	долутегравир AUC $\downarrow$ 22% долутегравир C _{24h} $\downarrow$ 38% долутегравир C _{max} $\downarrow$ 11% дарунавир $\leftrightarrow$ * * Използване на фармакокинетичните данни, получени от кръстосани проучвания, сравнени с исторически данни	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и долутегравир могат да се използват без адаптиране на дозата.
Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено понижаване в плазмените концентрации на дарунавир.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху плазмената концентрация на дарунавир не изглежда да е клинично значим. PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и ралтегравир, може да се използва без адаптиране на дозата.

Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)		
Диданозин 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC ↓ 9% диданозин C _{min} ND диданозин C _{max} ↓ 16% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Едновременно приложение на PREZISTA с ниска доза ритонавир и диданозин може да се използва без адаптиране на дозата. Диданозин е приложен на празен стомах, като трябва да се прилага 1 час преди или 2 часа след приема на PREZISTA/ритонавир по време на хранене.
Тенофовир дизопроксил 245 mg веднъж дневно [‡]	тенофовир AUC ↑ 22% тенофовир C _{min} ↑ 37% тенофовир C _{max} ↑ 24% #дарунавир AUC ↑ 21% #дарунавир C _{min} ↑ 24% #дарунавир C _{max} ↑ 16% (↑ тенофовир от ефекта върху MDR-1 транспорта в бъбречните тубули)	При комбиниране на тенофовир дизопроксил с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да е необходимо проследяване на бъбречните функции, особено при пациенти с анамнеза за системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемащи нефротоксични средства.
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид	Тенофовир алафенамид ↔ Тенофовир ↑	Препоръчителната доза на емтрицитабин/тенофовир алафенамид е 200/10 mg веднъж дневно, когато се използва с PREZISTA и ниска доза ритонавир.
Абакавир Емтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не е проучено. Поради различните пътища за елиминиране на другите NRTI зидовудин, емтрицитабин, ставудин, ламивудин, които се екскретират предимно чрез бъбреците и абакавир, чийто метаболизъм не е медиран от CYP450, не се очакват взаимодействия при комбинирането им с PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир.	PREZISTA, приложен едновременно с ниска доза ритонавир, може да се използва с тези NRTI без адаптиране на дозата.
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно	ефавиренц AUC ↑ 21% ефавиренц C _{min} ↑ 17% ефавиренц C _{max} ↑ 15% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C _{min} ↓ 31% #дарунавир C _{max} ↓ 15% (↑ ефавиренц от CYP3A инхибиране) (↓ дарунавир от CYP3A индукция)	При комбинирането на ефавиренц с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да се наложи клинично наблюдение на токсичността върху централната нервна система, свързана с повишената експозиция на ефавиренц. Приложението на ефавиренц в комбинация с PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C _{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с PREZISTA/ритонавир, трябва да се приложи схема PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Етравирин 100 mg два пъти дневно	етравирин AUC ↓ 37% етравирин C _{min} ↓ 49% етравирин C _{max} ↓ 32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, и етравирин 200 mg два пъти дневно може да се прилага без адаптиране на дозата.
Невирапин 200 mg два пъти дневно	невирапин AUC ↑ 27% невирапин C _{min} ↑ 47% невирапин C _{max} ↑ 18% #дарунавир: концентрациите са в съответствие с историческите данни. (↑ невирапин от CYP3A инхибиране)	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и невирапин, може да се прилага без адаптиране на дозата.
Рилпивирин 150 mg веднъж дневно	рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C _{min} ↑ 178% рилпивирин C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11% дарунавир C _{max} ↔	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и рилпивирин, може да се използва без адаптиране на дозата.
HIV протеазни инхибитори (PI) – без съвместно прилагане на ниска доза ритонавир[†]		
Атазанавир 300 mg веднъж дневно	атазанавир AUC ↔ атазанавир C _{min} ↑ 52% атазанавир C _{max} ↓ 11% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔ Атазанавир: атазанавир/ритонавир 300/100 mg веднъж дневно сравнено с атазанавир 300 mg веднъж дневно в комбинация с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир 300 mg веднъж дневно	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и атазанавир, може да се използва без адаптиране на дозата.
Индинавир 800 mg два пъти дневно	индинавир AUC ↑ 23% индинавир C _{min} ↑ 125% индинавир C _{max} ↔ #дарунавир AUC ↑ 24% #дарунавир C _{min} ↑ 44% #дарунавир C _{max} ↑ 11% Индинавир: индинавир/ритонавир 800/100 mg два пъти дневно сравнено с индинавир/дарунавир/ритонавир 800/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация с индинавир 800 mg два пъти дневно	Случаите на непоносимост могат да са основание за адаптиране на дозата на индинавир от 800 mg два пъти дневно на 600 mg два пъти дневно, когато се комбинира с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.

Саквинавир 1 000 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↓ 26% #дарунавир C_{min} ↓ 42% #дарунавир C_{max} ↓ 17% саквинавир AUC ↓ 6% саквинавир C_{min} ↓ 18% саквинавир C_{max} ↓ 6% Саквинавир: саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно, сравнено със саквинавир/дарунавир/ритонавир 1 000/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно, сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация със саквинавир 1 000 mg два пъти дневно.	Не се препоръчва комбинирането на PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, със саквинавир.
HIV протеазни инхибитори (PI) - (със съвместно прилагане на ниска доза ритонавир)[†]		
Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно Лопинавир/ритонавир 533/133,3 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C_{min} ↑ 23% лопинавир C_{max} ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38%[‡] дарунавир C_{min} ↓ 51%[‡] дарунавир C_{max} ↓ 21%[‡] лопинавир AUC ↔ лопинавир C_{min} ↑ 13% лопинавир C_{max} ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41% дарунавир C_{min} ↓ 55% дарунавир C_{max} ↓ 21% [‡] *базирано на стойности на ненормализирани дози	Поради намаляване на експозицията (AUC) на дарунавир с 40%, подходящите дози за комбинацията не са установени. Следователно, съвместното приложение на PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и комбинирания продукт лопинавир/ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3)
CCR5 АНТАГОНИСТИ		
Маравирук 150 mg два пъти дневно	маравирук AUC ↑ 305% маравирук C_{min} ND маравирук C_{max} ↑ 129% дарунавир, ритонавир концентрациите са в съответствие с историческите данни	Дозата маравирук трябва да е 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с PREZISTA с ниска доза ритонавир.
α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения, се очаква PREZISTA да повиши плазмените концентрации на алфузозин. (CYP3A инхибиране)	Едновременното приложение на PREZISTA с ниска доза ритонавир и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНЕСТЕТИЦИ		
Алфентанил	Не е проучено. Метаболизмът на алфентанил се медира чрез CYP3A и може да бъде инхибиран от PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.	Съпътстващата употреба на PREZISTA и ниска доза ритонавир може да наложи понижаване на дозата на алфентанил и изисква наблюдение поради риск от продължителна или забавена респираторна депресия.

АНТИСТЕНОКАРНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Амиодарон Бепридил Дронедарон Ивабрадин Хинидин Ранолазин	Не е проучено. PREZISTA се очаква да повиши плазмените концентрации на тези антиаритмични средства. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	При едновременното приложение на тези антиаритмични средства с PREZISTA, съвместно с ниска доза ритонавир се препоръчва повишено внимание и ако е възможно, проследяване на терапевтичните концентрации. PREZISTA, съвместно приложен с ниска доза ритонавир и амиодарон, бепридил, дронедарон, ивабрадин, хинидин или ранолазин са противопоказани (вж. точка 4.3).
Дигоксин 0,4 mg единична доза	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C _{min} ND дигоксин C _{max} ↑ 29% (↑ дигоксин от възможното инхибиране на P-gr)	Като се има предвид тесния терапевтичен индекс на дигоксин, се препоръчва първоначално да се предпише най-ниската му възможна доза в случай, че дигоксин се прилага на пациенти на терапия с дарунавир/ритонавир. Дозата на дигоксин трябва да бъде внимателно титрирана до постигане на желания клиничен ефект и при оценка на цялостното клинично състояние на пациента.
АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	кларитромицин AUC ↑ 57% кларитромицин C _{min} ↑ 174% кларитромицин C _{max} ↑ 26% # дарунавир AUC ↓ 13% # дарунавир C _{min} ↑ 1% # дарунавир C _{max} ↓ 17% концентрации на 14-ОН-кларитромицин не се долавят, когато се комбинира с PREZISTA/ритонавир (↑ кларитромицин от CYP3A инхибиране и възможно инхибиране на P-gr).	Трябва да се внимава, когато кларитромицин се комбинира с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта кларитромицин относно препоръчителната доза.
АНТИКОАГУЛАНТ/ИНХИБИТОР НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ		
Апиксабан Ривароксабан	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран PREZISTA с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите на антикоагулантите. (CYP3A и/или P-gr инхибиране)	Не се препоръчва използването на потенциран PREZISTA, с директни перорални антикоагуланти (DOAC), които се метаболизират от CYP3A4 и се транспортират от P-gr, тъй като това може да доведе до повишен риск от кървене.

Дабигатран етексилат Едоксабан	дабигатран етексилат (150 mg): <u>дарунавир/ритонавир 800/100 mg</u> <u>единична доза:</u> дабигатран AUC ↑ 72% дабигатран C _{max} ↑ 64% <u>дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж</u> <u>дневно:</u> дабигатран AUC ↑ 18% дабигатран C _{max} ↑ 22%	Дарунавир/ритонавир: Трябва да се има предвид клинично наблюдение и/или намаляване на дозата на DOAC, когато DOAC, транспортиран от P-gp, но неметаболизиран от CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с PREZISTA/rtv.
Тикагрелор	Въз основа на теоретични съображения едновременно приложение на потенциран PREZISTA с тикагрелор може да повиши концентрациите на тикагрелор (инхибиране на CYP3A и/или на P-гликопротеин).	Съпътстващо приложение на потенциран PREZISTA с тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3)
Клопидогрел	Не е проучено. Едновременно приложение на клопидогрел с потенциран PREZISTA се очаква да понижи плазмената концентрация на активния метаболит на клопидогрел, което може да намали антитромбоцитната му активност.	Едновременно приложение на клопидогрел с потенциран PREZISTA не се препоръчва. Употребата на други инхибитори на тромбоцитната агрегация, които не се повлияват от CYP инхибиране или индукция (напр. прасугрел) е препоръчителна.
Варфарин	Не е проучено. Концентрациите на варфарин могат да бъдат повлияни при едновременно му приложение с дарунавир с ниска доза ритонавир.	Препоръчва се международното нормализирано съотношение (INR) да бъде наблюдавано, когато варфарин се комбинира с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Фенобарбитал и фенитоин се очаква да понижат плазмените концентрации на дарунавир и неговия фармакоенхансер. (индуциране на CYP450 ензими)	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с тези лекарствени продукти.
Карбамазепин 200 mg два пъти дневно	карбамазепин AUC ↑ 45% карбамазепин C _{min} ↑ 54% карбамазепин C _{max} ↑ 43% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 15% дарунавир C _{max} ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата за PREZISTA/ритонавир. Ако има нужда от комбиниране на PREZISTA/ритонавир с карбамазепин, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциални нежелани реакции, свързани с карбамазепин. Концентрациите на карбамазепин трябва да се наблюдават и дозата му трябва да бъде титрирана за адекватен отговор. Въз основа на тези находки може да е необходимо намаляване на дозата на карбамазепин с 25% до 50% в присъствието на PREZISTA/ритонавир.
Клоназепам	Не е проучено. Едновременно приложение на потенциран PREZISTA с клоназепам може да повиши концентрациите на клоназепам (инхибиране на CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран PREZISTA се прилага едновременно с клоназепам.

АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Пароксетин 20 mg веднъж дневно Сетралин 50 mg веднъж дневно Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C_{min} ↓ 37% пароксетин C_{max} ↓ 36% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C_{min} ↔ # дарунавир C_{max} ↔ сетралин AUC ↓ 49% сетралин C_{min} ↓ 49% сетралин C_{max} ↓ 44% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C_{min} ↓ 6% # дарунавир C_{max} ↔ Съпътстващата употреба на PREZISTA едновременно с ниска доза ритонавир и тези антидепресанти може да повиши концентрацията на антидепресанта. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране)	В случай на едновременно прилагане на антидепресанти с PREZISTA и ниска доза ритонавир, препоръчителният подход е титриране на дозата на антидепресанта, въз основа на клиничната оценка на отговора към антидепресанта. В допълнение, пациентите на стабилна доза антидепресанти, които започват лечение с PREZISTA и ниска доза ритонавир трябва да бъдат наблюдавани за отговора към антидепресанта. Препоръчва се клинично проследяване при съвместната употреба на PREZISTA с ниска доза ритонавир и тези антидепресанти, възможно е да се наложи корекция на дозата на антидепресанта.
АНТИЕМЕТИЦИ		
Домперидон	Не е проучено.	Едновременното приложение на домперидон с потенциран PREZISTA е противопоказано.
АНТИМИКОТИЦИ		
Вориконазол	Не е проучено. Ритонавир може да понижи плазмените концентрации на вориконазол. (индуциране на CYP450 ензими)	Вориконазол не трябва да се комбинира с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдае приложението му.
Флуконазол Изавуконазол Итраконазол Позаконазол Клотримазол	Не е проучено. PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на антимикотиците и позаконазол, изавуконазол, итраконазол или флуконазол могат да повишат концентрацията на дарунавир. (CYP3A и/или P-gp инхибиране) Не е проучено. Съпътстващото системно приложение на клотримазол и PREZISTA, приложен едновременно с ниска доза ритонавир може да повиши плазмените концентрации на дарунавир и/или клотримазол. дарунавир AUC_{24h} ↑ 33% (основано на популационен фармакокинетичен модел)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение. Когато е необходимо едновременно приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.

АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА		
Колхицин	Не е проучено. Съпътстващата употреба на колхицин и дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир може да повиши експозицията на колхицин. (CYP3A и/или P-gp инхибиране)	Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо приложение на PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане прилагането на колхицин едновременно с PREZISTA и ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).
АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА		
Артемедер/Лумефантрин 80/480 mg, 6 дози на 0, 8, 24, 36, 48 и 60 час.	артемедер AUC ↓ 16% артемедер C _{min} ↔ артемедер C _{max} ↓ 18% дихидроартемизин AUC ↓ 18% дихидроартемизин C _{min} ↔ дихидроартемизин C _{max} ↓ 18% лумефантрин AUC ↑ 175% лумефантрин C _{min} ↑ 126% лумефантрин C _{max} ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 13% дарунавир C _{max} ↔	Комбинацията от PREZISTA и артемедер/лумефантрин може да се използва без адаптиране на дозата; но поради повишаване експозицията на лумефантрин, комбинацията трябва да се използва с повишено внимание.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
Рифампицин Рифапентин	Не е проучено. Рифапентин и рифампицин са мощни CYP3A4 индуктори и е доказано, че предизвикват силно понижаване на концентрациите на други протеазни инхибитори, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (CYP450 ензимна индукция). При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори, приложени с ниска доза ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции с рифампицин.	Комбинирането на рифапентин с PREZISTA, приложен съвместно с ниска доза ритонавир не се препоръчва. Комбинирането на рифампицин с PREZISTA, който се прилага с ниска доза ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Рифабутин 150 mg веднъж на два дни	рифабутин AUC^{**} ↑ 55% рифабутин C_{min}^{**} ↑ ND рифабутин C_{max}^{**} ↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир C_{min} ↑ 68% дарунавир C_{max} ↑ 39% ^{**} сбор от активните съставки на рифабутин (прекурсор + метаболита 25- O-дезацетил) Изпитването за лекарствени взаимодействия е показало сходни дневни системни експозиции на рифабутин, приложен самостоятелно в доза 300 mg веднъж дневно и приложен в комбинация с PREZISTA/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) в доза 150 mg през ден, с около 10-кратно увеличение на дневната експозиция на активния метаболит 25-O-дезацетилрифабутин. Освен това AUC на сбора от активните съставки на рифабутин (изходно лекарство + метаболита 25-O-дезацетил) се е увеличила 1,6 пъти, докато C_{max} е останала в същите граници. Няма налични данни от сравнение с референтна доза от 150 mg веднъж дневно. (Рифабутин е индуктор и субстрат на CYP3A4. При едновременната употреба на PREZISTA и 100 mg ритонавир с рифабутин (150 mg веднъж на два дни) се наблюдава увеличение на системната експозиция на дарунавир.)	Дозата на рифабутин трябва да се намали със 75% от обичайната доза от 300 mg/дневно (т.е. рифабутин 150 mg веднъж на два дни), а проследяването на нежеланите събития във връзка с употребата на рифабутин трябва да се засили при пациенти, приемащи комбинацията с PREZISTA, съвместно с ритонавир. В случай на проблеми с безопасността трябва да се обмисли допълнително увеличаване на дозовия интервал на рифабутин и/или проследяване на нивата на рифабутин. Трябва да се вземат предвид официалните насоки за подходящо лечение на туберкулоза при пациенти с HIV инфекция. Предвид профила на безопасност на PREZISTA/ритонавир това увеличение на експозицията на дарунавир в присъствието на рифабутин не изисква промяна на дозата на PREZISTA/ритонавир. На базата на фармакокинетично моделиране, това намаляване на дозата със 75% се прилага и ако пациентите получават рифабутин в дози, различни от 300 mg/ден.
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин Еверолимус Иринотекан	Не е проучено. Очаква се PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези антинеопластични (CYP3A инхибиране)	Концентрациите на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременното приложение PREZISTA с ниска доза ритонавир, което води до възможност за увеличаване на нежеланите събития, обикновено свързвани с тези средства. Трябва да се внимава при комбинирането на всяко едно от тези антинеопластични средства с PREZISTA и ниска доза ритонавир. Съпътстващата употреба на еверолимус или иринотекан с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир не се препоръчва.

АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ		
Кветиапин	Не е проучено. Очаква се PREZISTA да повиши плазмените концентрации на този антипсихотик. (CYP3A инхибиране)	Съгъпстващата употреба на PREZISTA/с ниска доза ритонавир и кветиапин е противопоказана, тъй като може да повиши токсичността, свързана с кветиапин. Повишената концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).
Перфеназин Рисперидон Тиоридазин Луразидон Пимозид Сертиндол	Не е проучено. Очаква се PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (CYP3A, CYP2D6 и/или P-gp инхибиране)	Когато се прилагат съвместно с PREZISTA и ниска доза ритонавир може да е необходимо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти. Съгъпстващото приложение на PREZISTA с ниска доза ритонавир и луразидон, пимозид или сертиндол е противопоказано (вж. точка 4.3).
β-БЛОКЕРИ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не е проучено. Очаква се PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези β-блокери. (CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване в случаите на съвместно приложение на PREZISTA с β-блокери. Трябва да се обмисли използването на по-ниска доза β-блокер.
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не е проучено. PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, се очаква да повиши плазмените концентрации на блокерите на калциевите канали. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично наблюдение на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се комбинират с PREZISTA с ниска доза ритонавир.

КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Кортикостероиди, метаболитирани предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон: в едно клинично изпитване, където ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно са прилагани съвместно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, плазмените концентрации на флутиказон пропионат се увеличават значително, докато вътрешните нива на кортизола намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал – 82-89%). Могат да се очакват по-големи ефекти, когато флутиказон се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбречните жлези, са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказон. Ефектите от високата системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир са неизвестни. Други кортикостероиди: взаимодействието не е проучено. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с PREZISTA и ниска доза ритонавир, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.	Съпътстващата употреба на PREZISTA с ниска доза ритонавир и кортикостероиди (всички пътища на въвеждане), които се метаболитират чрез CYP3A, може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия. Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболитират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които са по-слабо зависими от CYP3A метаболизма, напр. беклометазон, особено за дългосрочна употреба.
Дексаметазон (системен)	Не е проучено. Дексаметазон може да намали плазмената концентрация на дарунавир. (CYP3A индукция)	Системният дексаметазон трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.
ЕНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Бозентан	Не е проучено. Съпътстващата употреба на бозентан и PREZISTA, едновременно с ниска доза ритонавир може да повиши плазмената концентрация на бозентан. Очаква се бозентан да понижи плазмената концентрация на дарунавир и/или неговия фармакоенхансер. (CYP3A индукция)	Когато се прилага съпътстващо с PREZISTA и ниска доза ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан.
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)		
NS3-4A протеазни инхибитори		
Елбасвир/гразопревир	PREZISTA с ниска доза ритонавир може да повиши експозицията на гразопревир. (CYP3A и OATP1B инхибиране)	Съпътстващата употреба на PREZISTA с ниска доза ритонавир и елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).
Глекапревир/пибрентазвир	Въз основа на теоретични съображения потенциран PREZISTA може да повиши експозицията на глекапревир и пибрентазвир. (P-gp, BCRP и/или OATP1B1/3 инхибиране)	Не се препоръчва едновременно прилагане на потенциран PREZISTA с глекапревир/пибрентазвир.

РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено. Жълтият кантарион се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир и ритонавир. (CYP450 индукция)	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, не трябва да се използва съпътстващо с продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се спре и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Експозицията на дарунавир (също и на ритонавир) може да се увеличи при спирането на жълтия кантарион. Индуциращият ефект може да продължи поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.
HMG CO-A РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Ловастатин Симвастатин	Не е проучено. Очаква се ловастатин и симвастатин да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат заедно с PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир. (CYP3A инхибиране)	Повишените плазмени концентрации на ловастатин или симвастатин може да причинят миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно, не се препоръчва съпътстваща употреба на PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, с ловастатин и симвастатин (вж. точка 4.3).
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↑ 3-4 пъти аторвастатин C _{min} ↑ ≈5,5-10 пъти аторвастатин C _{max} ↑ ≈2 пъти # дарунавир/ритонавир	Когато е необходимо приложение на аторвастатин и PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, препоръчва се да се започне с доза на аторвастатина от 10 mg веднъж дневно. Едно постепенно увеличение на дозата аторвастатин може да бъде направено в зависимост от клиничния отговор.
Правастатин 40 mg единична доза	правастатин AUC ↑ 81% [¶] правастатин C _{min} ND правастатин C _{max} ↑ 63% [¶] до петкратно увеличение е наблюдавано в ограничена подгрупа от пациенти	Когато е необходимо приложение на правастатин и PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, се препоръчва започване с най-ниската възможна доза правастатин и след това титриране до желаня клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
Розувастатин 10 mg веднъж дневно	розувастатин AUC ↑ 48% розувастатин C _{max} ↑ 144% въз основа на публикувани данни с дарунавир/ритонавир	Когато е необходимо приложение на розувастатин и PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, се препоръчва започване с най-ниската възможна доза розувастатин и след това титриране до желаня клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.

ДРУГИ ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА		
Ломитапид	Въз основа на теоретични съображения се очаква потенциран PREZISTA да повиши експозицията на ломитапид при едновременно приложение. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3)
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да се прилага в комбинация с H ₂ -рецепторни антагонисти без адаптиране на дозата.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Не е проучено. Експозицията на тези имunosупресори ще се увеличи при съпътстващото им приложение с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. (CYP3A инхибиране)	В случай на комбинирано приложение трябва да бъде провеждано терапевтично мониториране нивата на имunosупресора. Не се препоръчва съпътстваща употреба на еверолимус и PREZISTA, приложен едновременно с ниска доза ритонавир.
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Не е проучено. Съпътстващата употреба на салметерол и дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир може да повиши плазмената концентрация на салметерол.	Съпътстващата употреба на салметерол и PREZISTA съвместно с ниска доза ритонавир не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдови нежелани събития със салметерол, включително удължаване на QT-интервала, палпитации и синусова тахикардия.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ/ ЛЕЧЕНИЕ НА ОПИОИДНА ЗАВИСИМОСТ		
Метадон индивидуални дози, вариращи от 55 mg до 150 mg веднъж дневно	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 15% R(-) метадон C _{max} ↓ 24%	Когато се започва едновременно прилагане с PREZISTA/ритонавир, не се изисква коригиране на дозата на метадон. Все пак може да е необходима повишена доза метадон, когато се прилага съпътстващо за по-дълъг период от време, поради индукция на метаболизма от ритонавир. Затова се препоръчва клинично проследяване, тъй като поддържащото лечение при някои пациенти може да изисква корекция.

Бупренорфин/налуксон н 8/2 mg–16/4 mg веднъж дневно	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C _{min} ↔ бупренорфин C _{max} ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46% норбупренорфин C _{min} ↑ 71% норбупренорфин C _{max} ↑ 36% налуксон AUC ↔ налуксон C _{min} ND налуксон C _{max} ↔	Клинично значимо увеличение на фармакокинетичните параметри на норбупренорфина не е установено. Може да не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин, когато се започва едновременно прилагане на PREZISTA/ритонавир, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.
Фентанил Оксикодон Трамадол	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на тези аналгетици. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран PREZISTA се прилага едновременно с тези аналгетици.
ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Дроспиренон Етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg веднъж дневно) Етинилестрадиол Норетиндрон 35 µg/1 mg веднъж дневно	Не е проучено с дарунавир/ритонавир. етинилестрадиол AUC ↓ 44% ^β етинилестрадиол C _{min} ↓ 62% ^β етинилестрадиол C _{max} ↓ 32% ^β норетиндрон AUC ↓ 14% ^β норетиндрон C _{min} ↓ 30% ^β норетиндрон C _{max} ↔ ^β ^β с дарунавир/ритонавир	Когато PREZISTA се прилага едновременно с продукти, съдържащи дроспиренон, се препоръчва клинично проследяване поради възможност за хиперкалиемия. Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато естроген-базирани контрацептиви се прилагат едновременно с PREZISTA и ниска доза ритонавир. Пациентите, които използват естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично наблюдавани за признаци на естрогенен дефицит.
ОПИОИДНИ АНТАГОНИСТИ		
Налоксегол	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран PREZISTA и налуксегол е противопоказано.

ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ, ИНХИБИТОРИ НА ТИП 5 (PDE-5)		
За лечение на еректилна дисфункция Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В едно изпитване за лекарствени взаимодействия [#] , е наблюдавана сравнима системна експозиция на силденафил при единичен прием на 100 mg силденафил, самостоятелно или при единичен прием на 25 mg силденафил, прилаган едновременно с PREZISTA и ниска доза ритонавир.	Комбинацията на аванафил и PREZISTA съвместно с ниска доза ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на други инхибитори на PDE5 за лечение на еректилна дисфункция с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, трябва да става с повишено внимание. Ако има показания за Съпътстващата употреба на PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, със силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 10 mg за 72 часа.
За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил	Не е проучено. Съпътстващата употреба на силденафил или тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония съвместно с дарунавир с ниска доза ритонавир може да повиши плазмените концентрации на силденафил и тадалафил. (CYP3A инхибиране)	Не е установена безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложена едновременно с PREZISTA и ниска доза ритонавир. Съществува повишена възможност за нежелани събития, свързани със силденафил (включително зрителни смущения, хипотония, удължена ерекция и синкоп). Ето защо едновременната употреба на PREZISTA с ниска доза ритонавир и силденафил използван за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременно прилагане на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с PREZISTA и ниска доза ритонавир не се препоръчва.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол 20 mg веднъж дневно	[#] дарунавир AUC ↔ [#] дарунавир C _{min} ↔ [#] дарунавир C _{max} ↔	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа без коригиране на дозата.

отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, трябва да се използва по време на бременност единствено, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

Кърмене

Не е известно дали дарунавир се екскретира в кърмата. Проучвания при плъхове показват, че дарунавир се екскретира в млякото и при високи нива (1 000 mg/kg/дневно) води до токсичност в потомството.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат PREZISTA.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на дарунавир върху фертилитета при хора. При прилагане на дарунавир при плъхове не се наблюдава ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

PREZISTA в комбинация с ритонавир не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при някои пациенти, чиито лечебни схеми включват PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, се съобщава за замаяност и това трябва да се има предвид, когато се обсъжда способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В хода на програмата за клинично разработване (N=2 613 лекувани досега пациенти, които са започнали терапия с PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно), при 51,3% от пациентите се появява минимум една нежелана реакция. Общата средна продължителност на лечението е 95,3 седмици. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в клинични проучвания и спонтанни съобщения са диария, гадене, обрив, главоболие и повръщане. Най-често наблюдаваните сериозни реакции са остра бъбречна недостатъчност, инфаркт на миокарда, възпалителен синдром при имунно възстановяване, тромбоцитопения, остеонекроза, диария, хепатит и пирексия.

В анализ на седмица 96 профилът на безопасност на PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, прилагани при нелекувани досега пациенти, е подобен на този, който се наблюдава при PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, прилагани при вече лекувани пациенти, с изключение на гаденето, което се наблюдава по-често при нелекувани досега пациенти. Гаденето преминава с лека интензивност. В анализ на седмица 192 при нелекувани досега пациенти, при които средната продължителност на лечението с PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно е 162,5 седмици, не са установени нови данни за безопасността.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органи класове (SOC) и категория по честота. Във всяка категория по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции, наблюдавани с дарунавир/ритонавир в клинични изпитвания и в постмаркетинговия период

MedDRA системно-органен клас	Нежелана реакция
Категория по честота	
<i>Инфекции и инфестации</i>	
нечести	херпес симплекс
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
нечести	тромбоцитопения, неутропения, анемия, левкопения
редки	повишаване на броя на еозинофилите
<i>Нарушения на имунната система</i>	
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване, (лекарствена) свръхчувствителност
<i>Нарушения на ендокринната система</i>	
нечести	хипотиреоидизъм, повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон в кръвта
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия
нечести	подагра, анорексия, понижен апетит, намаляване на телесното тегло, увеличаване на телесното тегло, хипергликемия, резистентност към инсулин, намаляване на липопротеините с висока плътност, повишен апетит, полидипсия, повишаване на лактат дехидрогеназата в кръвта
<i>Психични нарушения</i>	
чести	безсъние
нечести	депресия, дезориентация, тревожност, нарушение на съня, необичайни сънища, кошмари, намалено либидо
редки	състояние на обърканост, променливо настроение, безпокойство
<i>Нарушения на нервната система</i>	
чести	главоболие, периферна невропатия, замаяност
нечести	летаргия, парестезия, хипоестезия, промяна на вкуса, нарушение на вниманието, увреждане на паметта, сънливост
редки	синкоп, конвулсии, загуба на вкуса, нарушаване на фазите на съня
<i>Нарушения на очите</i>	
нечести	конюнктивална хиперемия, сухи очи
редки	нарушение на зрението
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
нечести	световъртеж
<i>Сърдечни нарушения</i>	
нечести	инфаркт на миокарда, ангина пекторис, удължен QT-интервал на електрокардиограмата, тахикардия

редки	остър инфаркт на миокарда, синусова брадикардия, палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	хипертония, зачервяване на лицето
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
нечести	диспнея, кашлица, епистаксис, раздразнено гърло
редки	ринорея
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	диария
чести	повръщане, гадене, болка в корема, повишаване на нивото на амилазата в кръвта, диспепсия, раздуване на корема, флатуленция
нечести	панкреатит, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, афтозен стоматит, повдигане, сухота в устата, коремен дискомфорт, запек, повишаване на липазата, оригване, нарушена чувствителност на устата
редки	стоматит, хематемеза, хейлит, сухи устни, обложен език
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
чести	повишена аланин-аминотрансфераза
нечести	хепатит, цитолитичен хепатит, хепатална стеатоза, хепатомегалия, повишена трансаминаза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
чести	обрив (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен и пруритичен обрив), пруритус
нечести	ангиоедем, генерализиран обрив, алергичен дерматит, уртикария, екзема, еритема, хиперхидроза, нощно изпотяване, алопеция, акне, суха кожа, пигментация на ноктите
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, дерматит, себореен дерматит, кожни лезии, ксеродерма
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	миалгия, остеонекроза, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в ставите, болки в крайниците, остеопороза, повишена креатин-фосфокиназа в кръвта
редки	мускулно-скелетна скованост, артрит, скованост на ставите

<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
нечести	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, полакиурия
редки	намален бъбречен креатининов клирънс
редки	кристална нефропатия [§]
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	астения, умора
нечести	пирексия, болка в гърдите, периферен едем, неразположение, топли вълни, раздразнителност, болка
редки	студени тръпки, неестествено усещане, ксероза

[§] нежелана реакция, установена в постмаркетингови условия. Според указанията относно кратката характеристика на продукта (издание 2, м. септември 2009 г.) честотата на тази нежелана реакция в постмаркетингови условия е определена с използване на „Правилото на 3“.

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

В проведените клинични проучвания обривите са предимно леки до умерени, често се появяват през първите 4 седмици от лечението и изчезват с продължаване приема на лекарството. За случаи на тежки кожни реакции вижте предупрежденията в точка 4.4.

По време на програмата за клинично разработване на ралтегравир, прилаган при лекувани досега пациенти, независимо от причинно-следствената връзка, обриви се наблюдават по-често при терапевтични схеми, съдържащи PREZISTA/ритонавир + ралтегравир, в сравнение със съдържащите PREZISTA/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без PREZISTA/ритонавир. Обриви, считани от изследователя за свързани с лекарството, настъпват с подобна честота. Експозиционно-коригираната честота на обривите (при всички причинно-следствени връзки) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а свързаната с лекарството честота на обривите е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Обривите, наблюдавани в клинични проучвания, са леки до умерени по тежест и не водят до прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система

Увеличена креатин фосфокиназа (СРК), миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза се съобщават при употребата на протеазни инхибитори, особено в комбинация с NRTI.

Съобщени са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължително приложение на CART. Честотата на тези случаи е неизвестна (вж. точка 4.4).

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При пациенти, инфектирани с вируса на HIV, с тежка имунна недостатъчност, в момента на започване на CART, може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава

е по-променливо и тези събития може да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Кървене при пациенти с хемофилия

Има съобщения за увеличено спонтанно кървене при пациенти, страдащи от хемофилия, които получават антиретровирусни протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Оценката на безопасността при педиатрични пациенти е направена на базата на 48-седмичен анализ на данните за безопасност от три Фаза II изпитвания. Оценени са следните популации пациенти (вж. точка 5.1):

- 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 6 до 17 години и с минимално тегло 20 kg, които са приемали PREZISTA таблетки с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.
- 21 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 3 до < 6 години и телесно тегло между 10 и < 20 kg (16 участници с тегло от 15 kg до 20 kg), които са приемали PREZISTA перорална суспензия с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.
- 12 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до 17 години и с минимално тегло 40 kg, които са получавали PREZISTA таблетки с ниска доза ритонавир веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

Като цяло профилът на безопасност при тези педиатрични пациенти е подобен на профила, наблюдаван при популацията от възрастни.

Други специални популации

Пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В и/или вируса на хепатит С

От 1 968 лекувани преди това пациенти, получаващи PREZISTA, прилаган съвместно с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, 236 са били инфектирани едновременно и с хепатит В или С. При инфектираните и с хепатит пациенти има по-голяма вероятност за повишаване на чернодробните трансаминази в началото и по време на лечението, отколкото при пациентите без хроничен вирусен хепатит (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът от остро предозиране с PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, при човека е ограничен. Единични дози до 3 200 mg дарунавир под формата на перорален разтвор самостоятелно и до 1 600 mg дарунавир под форма на таблетки в комбинация с ритонавир, са прилагани на здрави доброволци без появата на неблагоприятни симптоматични ефекти.

Няма специфичен антидот при предозиране с PREZISTA. Лечението на предозиране с PREZISTA се състои от общи поддържащи мерки, включително контрол на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Тъй като дарунавир се свързва във висока степен с протеини, е малко вероятно диализата да бъде от полза за значително отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE10.

Механизъм на действие

Дарунавир представлява инхибитор на димеризацията и на каталитичната активност на HIV-1 протеазата (K_D от $4,5 \times 10^{-12} M$). Той селективно инхибира деленето на HIV-кодираните Gag-Pol полипротеини в инфектираните с вируса клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели инфекциозни вирусни частици.

In vitro антивирусна активност

Дарунавир показва активност срещу лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 и лабораторни щамове на HIV-2 при остро инфектирани Т-клетъчни линии, човешки периферни мононуклеарни клетки и човешки моноцити/макрофаги при стойности на средната ефективна концентрация (EC_{50}) от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк спектър от HIV-1 група М (А, В, С, D, Е, F, G) и група О-първични изолати, при стойности на EC_{50} от < 0,1 до 4,3 nM.

Тези стойности на EC_{50} са доста под 50% от концентрациите за клетъчна токсичност в диапазона от 87 μM до > 100 μM .

Резистентност

In vitro селекцията на резистентни към дарунавир вируси от изходния HIV-1 тип е продължителна (> 3 години). Селектираните вируси не могат да се развиват в присъствието на дарунавир при концентрации над 400 nM. Вирусите, селектирани в тези условия и показващи намалена чувствителност към дарунавир (от 23 до 50 пъти), имат 2 до 4 аминокиселинни замествания в протеазния ген. Намалената чувствителност към дарунавир при новопоявилите се вируси при селекцията не може да се обясни с появата на тези протеазни мутации.

Данните от клинични изпитвания при пациенти, преминали ART (изпитване *TITAN* и сборен анализ на проучвания *POWER* 1, 2 и 3 и *DUET* 1 и 2), показват, че вирусологичният отговор към PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, намалява, когато на изходно ниво присъстват три или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V) или когато тези мутации се развият по време на лечението.

Увеличението на изходната многократна промяна (fold change, FC) на дарунавир в EC_{50} е свързано с намаляването на вирусологичния отговор. Определени са долна и горна клинична прагова стойност – 10 и 40. Изолатите с изходна $FC \leq 10$ са чувствителни, изолатите с $FC > 10$ -40 са с намалена чувствителност, а изолатите с $FC > 40$ са резистентни (вж. Клинични резултати).

Вируси, изолирани от пациенти на PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно с вирусологичен неуспех, получили ребаунд, които са били чувствителни към типранавир на изходно ниво, в голяма част от случаите са останали чувствителни към него и след лечението.

Най-ниските степени на развитие на резистентен HIV вирус се наблюдават при пациенти, на които досега не е прилагана ART и които за първи път се лекуват с дарунавир в комбинация с друга ART.

В таблицата по-долу са показани развитието на HIV-1 протеазни мутации и загубата на чувствителност към протеазни инхибитори (PI) в случаите на вирусологичен неуспех в крайна точка на проучвания *ARTEMIS*, *ODIN* и *TITAN*.

	ARTEMIS Седмица 192	ODIN Седмица 48		TITAN Седмица 48
	PREZISTA/рито навир 800/100 mg веднъж дневно N=343	PREZISTA/ритона вир 800/100 mg веднъж дневно N=294	PREZISTA/ритон авир 600/100 mg два пъти дневно N=296	PREZISTA/ритона вир 600/100 mg два пъти дневно N=298
Общ брой случаи на вирусологичен неуспех ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Пациенти с ребаунд	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Пациенти без супресия	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен генотип изходно ниво/крайна точка, развили мутации ^b като крайна точка, n/N				
Основни (главни) мутации, свързани с протеазните инхибитори	0/43	1/60	0/42	6/28
Мутации, свързани с резистентност към протеазни инхибитори (PI RAM)	4/43	7/60	4/42	10/28
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен фенотип изходно ниво/крайна точка, проявили загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като крайна точка в сравнение с изходно ниво, n/N				
Протеазен инхибитор				
дарунавир	0/39	1/58	0/41	3/26
ампренавир	0/39	1/58	0/40	0/22
атазанавир	0/39	2/56	0/40	0/22
индинавир	0/39	2/57	0/40	1/24
лопинавир	0/39	1/58	0/40	0/23
саквинавир	0/39	0/56	0/40	0/22
типранавир	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Цензуриран алгоритъм TLOVR (време на загуба на вирусологичен отговор) без вирусологичен неуспех на базата на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, с изключение на TITAN (HIV-1 РНК < 400 копия/ml)

^b Списъци на IAS-USA

Кръстосана резистентност

ФС на дарунавир е по-малка от 10 на 90% от 3 309-те клинични изолата, резистентни към ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и/или типранавир, което показва, че вирусите, резистентни към повечето протеазни инхибитори остават чувствителни към дарунавир.

При неуспех от вирусологичното лечение в изпитването *ARTEMIS* не е наблюдавана кръстосана резистентност с друг протеазен инхибитор.

Клинични резултати

Възрастни пациенти

За резултати от клинични проучвания при възрастни пациенти, на които не е прилагана ART, вижте Кратка характеристика на продукта за PREZISTA 400 mg и 800 mg таблетки или 100 mg/ml перорална суспензия.

Ефикасност на PREZISTA 600 mg два пъти дневно, прилаган съвместно със 100 mg ритонавир два пъти дневно при пациенти, лекувани с ART

Доказателствата за ефикасност на PREZISTA, прилаган едновременно с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно), при пациенти, на които е приложена ART, са базирани на анализа на седмица 96 от Фаза III изпитване *TITAN* при пациенти, нелекувани с лопинавир, които са били

на ART, анализа на седмица 48 от Фаза III изпитване *ODIN* при пациенти, преминали ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир и анализа на седмица 96 от Фаза IIb, проучвания *POWER* 1 и 2 при пациенти, преминали ART, с високо ниво на резистентност към протеазни инхибитори.

TITAN е рандомизирано, контролирано, открито Фаза III изпитване, сравняващо едновременно прилагане на PREZISTA с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно), спрямо лопинавир/ритонавир (400/100 mg два пъти дневно), при HIV-1 инфектирани възрастни пациенти, на които е приложена ART, но не са лекувани с лопинавир. И при двете рамена е използван оптимална основна схема (OBR), съставена най-малко от 2 антиретровирусни средства (NRTI с или без NNRTI).

В таблицата по-долу са изложени данни за ефикасността от анализ на седмица 48 от изпитването *TITAN*.

TITAN			
Резултати	PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно + OBR N=298	лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно + OBR N=297	Разлика в лечението (95% CI от разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
медиана на промяна в броя на CD4+ клетки спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

^c NC=F

На седмица 48 не по-малка ефективност на вирусологичния отговор към лечението с PREZISTA/ритонавир, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 400 и < 50 копия/ml е демонстрирана (в предварително определената граница от 12% не по-малка ефективност) и в двете популации – ИТТ и ОР. Тези резултати се потвърждават и при анализа на данните на седмица 96 от лечението в изпитване *TITAN*, където 60,4% от пациентите в рамото на PREZISTA /ритонавир имат ниво на HIV-1 РНК < 50 копия /ml на седмица 96 в сравнение с 55,2% в рамото на лопинавир/ритонавир [разлика: 5,2%, 95% CI (-2,8; 13,1)].

ODIN е Фаза III, рандомизирано, открито проучване, сравняващо PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно при HIV-1 инфектирани пациенти, преминали ART, чиито резултати от скрининг теста за генотипна резистентност не сочат мутации, свързани с резистентност към дарунавир (т.е. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) и скринингово ниво на HIV-1 РНК > 1 000 копия/ml. Анализът на ефикасността е направен въз основа на данните на седмица 48 от лечението (вж. таблицата по-долу). И при двете рамена е използван OBR ≥ 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI).

ODIN			
Резултати	PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно + OBR N=294	PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно + OBR N=296	Разлика в лечението (95% CI за разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
С изходно ниво на HIV-1 РНК (копия/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)

С изходен брой на CD4+ клетки (x10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
С HIV-1 субтип			
Тип В	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Тип АЕ	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Тип С	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Друг ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

^c Субтипове A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF и CRF06_CPX

^d Разлика в средните стойности

^e Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

На седмица 48 от лечението с PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно не е демонстрирано превъзходство на вирусологичния отговор, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml (в предварително определена 12% граница за липса на превъзходство) в сравнение с двете популации на лечение с PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно – ITT и OP.

PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно при пациенти, преминали ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК ≥ 100 000 копия/ml или брой на CD4+ клетки < 100 клетки x 10⁶/l (вж. точки 4.2 и 4.4). Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В.

Проучванията **POWER 1** и **POWER 2** са рандомизирани, контролирани проучвания, сравняващи PREZISTA, прилаган едновременно с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) и контролна група от инфектирани с HIV-1 пациенти с неуспех в повече от един режим, съдържащ протеазен инхибитор, които приемат протеазни инхибитори с режим по избор на изследователя. И в двете проучвания е използван оптимална основна схема (OBR), съдържаща минимум 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI) с или без енфувиртид (ENF).

В таблицата по-долу са изложени данните за ефикасност от анализите на седмици 48 и 96 от комбинираните проучвания **POWER 1** и **POWER 2**

POWER 1 и POWER 2 сборни данни						
	Седмица 48			Седмица 96		
Резултати	PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Контролна група n=124	Разлика при лечението	PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Контролна група n=124	Разлика при лечението
HIV РНК < 50 копия/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c

Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c
---	-----	----	------------------------------	-----	----	-----------------------------------

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Според продължаване на наблюдението след получаване на последните данни

^c 95% доверителни интервали

Анализите на данните до седмица 96 от лечението в изпитвания *POWER* показва устойчива антиретровирусна ефикасност и имунологична полза.

От 59 пациенти, които отговарят на лечението с пълна супресия на вируса (< 50 копия/ml) на седмица 48, 47 пациенти (80% от тези, които отговарят на лечението на седмица 48) продължават да отговарят на лечението и на седмица 96.

Изходен генотип или фенотип и вирусологичен отговор

Изходният генотип и изходните FC на дарунавир (промяна в чувствителността спрямо нормата) са прогностичен фактор за вирусологичния резултат.

Съотношение (%) от пациентите с отговор (HIV-1 РНК < 50 копия/ml на 24 седмица) към PREZISTA, прилаган с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, според изходния генотип^a и изходните FC на дарунавир и при употреба на енфувитрид (ENF): резултат от анализа на проучванията POWER и DUET.

Отговор (HIV-1 РНК < 50 копия/ml на седмица 24) %, n/N	Брой на изходните мутации ^a				Изходна FC на дарунавир ^b			
	Всички граници	0-2	3	≥ 4	Всички граници	≤ 10	10-40	> 40
Всички пациенти	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
Пациенти, които не са приемали/лекувани преди това с ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Пациенти, нелекувани досега с ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Брой на мутациите от списъка с мутации, свързани с намален отговор към PREZISTA/ритонавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V или L89V)

^b Многократна промяна в EC₅₀

^c „Пациенти, които не са приемали/лекувани преди това с ENF” са пациенти, които не са приемали ENF или такива, които приемат ENF, но не за първи път

^d „Пациенти, нелекувани досега с ENF” са пациенти, които употребяват ENF за първи път

Педиатрични пациенти

За резултати от клинични проучвания при педиатрични пациенти на които не е прилагано ART, на възраст от 12 до 17 години, вижте Кратката характеристика на продукта PREZISTA 400 и 800 mg таблетки или PREZISTA 100 mg/ml перорална суспензия.

Педиатрични пациенти, получавали ART, на възраст от 6 до < 18 години и с минимално тегло 20 kg

DELPHI е открито Фаза II изпитване, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на PREZISTA с ниска доза ритонавир при 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция на възраст от 6 до 17 години и с минимално тегло 20 kg, получили ART. Тези пациенти са получавали PREZISTA/ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 4.2 за препоръчвани дози в зависимост от теглото).

Вирусологичният отговор е определен като намалено вирусно натоварване на плазмената HIV-1 РНК с минимум 1,0 log₁₀ спрямо изходните стойности.

В това проучване на пациентите с риск от прекратяване на терапията поради непоносимост към ритонавир перорален разтвор (напр. нетърпимост към вкуса) е било разрешено да преминат към прием на капсули. От 44 пациенти, приемащи ритонавир перорален разтвор, 27 са преминали към прием на капсула 100 mg и са надвишили дозата ритонавир спрямо теглото, но без промени в наблюдаваната безопасност.

DELPHI	
Резултати на седмица 48	PREZISTA/ритонавир N=80
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	47,5% (38)
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ^b	147

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b При незавършване се отбелязва неуспех: пациентите, които са прекъснали по-рано, се отбелязват с промяна, равна на 0

Съгласно цензурирания алгоритъм TLOVR 24 (30,0%) пациенти са имали вирусологичен неуспех, от които 17 (21,3%) са с рецидив, а 7 (8,8%) – с липсващ предшестващ отговор.

Педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години, които са получавали ART

Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на PREZISTA/ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства, при 21 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, получавали ART, на възраст от 3 до < 6 години и тегло от 10 kg до < 20 kg, са оценени в отворено Фаза II изпитване **ARIEL**. Пациентите са подложени на базиран на теглото терапевтичен режим с два приема дневно, пациентите с тегло от 10 kg до < 15 kg приемат доза дарунавир/ритонавир 25/3 mg/kg два пъти дневно, а тези с тегло от 15 kg до < 20 kg – 375/50 mg два пъти дневно. На седмица 48 вирусологичния отговор, дефиниран като процент от пациентите с доказан плазмен вирусен товар < 50 HIV-1 РНК копия/ml, е бил оценен при 16 педиатрични пациенти с тегло от 15 kg до < 20 kg и 5 педиатрични пациенти с тегло от 10 kg до < 15 kg, получавали PREZISTA/ритонавир в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 4.2 препоръки за дозиране на килограм телесно тегло).

ARIEL		
Резултати на седмица 48	PREZISTA/ритонавир	
	10 kg до < 15 kg N=5	15 kg до < 20 kg N=16
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Промяна в процента CD4+ спрямо изходните стойности ^b	4	4
Средна промяна в брой на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ^b	16	241

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b NC=F

Данните за ефикасност при педиатричните пациенти под 15 kg са ограничени и не могат да се правят препоръки за дозировката.

Бременност и след раждане

Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно) в комбинация с основен режим, са оценени в клинично проучване при 36 бременни жени (18 във всяко рамо) по време на втория и третия триместър и след раждането. Вирусологичният отговор е запазен през целия период на проучването в двете рамена. Няма настъпило предаване от майка на дете, при децата, родени от 31 пациентки, които са останали на

антиретровирусното лечение до раждането. Няма нови клинично значими находки за безопасността в сравнение с познатия профил на безопасност на дарунавир/ритонавир при възрастни инфектирани с HIV-1 (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на дарунавир, прилаган съвместно с ритонавир, са оценени при здрави възрастни доброволци и при пациенти, инфектирани с HIV-1. Експозицията на дарунавир е по-висока при пациенти, инфектирани с HIV-1, отколкото при здравите индивиди. Повишената експозиция на дарунавир при пациенти, инфектирани с HIV-1, в сравнение със здравите индивиди, може да бъде обяснена с по-високите концентрации на α_1 -кисел гликопротеин (AAG) при пациентите, инфектирани с HIV-1, което води до по-голямо свързване на дарунавир с плазмения α_1 -кисел гликопротеин и следователно до по-високи плазмени концентрации.

Дарунавир се метаболизира основно от цитохром CYP3A. Ритонавир инхибира CYP3A и по този начин значително увеличава плазмените концентрации на дарунавир.

Абсорбция

Дарунавир се абсорбира бързо след перорално приложение. Максималните плазмени концентрации на дарунавир в присъствието на ниска доза ритонавир като цяло се достигат в рамките на 2,5-4,0 часа.

Абсолютната бионаличност при перорално приложение на единична доза от 600 mg дарунавир, приложен самостоятелно, е приблизително 37% и се увеличава приблизително до 82% в присъствието на 100 mg ритонавир два пъти дневно. Общият ефект на фармакокинетично усилване от ритонавир е приблизително 14 пъти повишение на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация със 100 mg ритонавир два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Когато се прилага без храна, относителната бионаличност на дарунавир в присъствието на ниска доза ритонавир е 30% по-ниска в сравнение с приема с храна. Следователно, PREZISTA таблетки трябва бъде приеман с ритонавир и с храна. Видът на храната не се отразява на експозицията на дарунавир.

Разпределение

Дарунавир се свързва приблизително 95% с плазмените протеини. Дарунавир се свързва главно с плазмения α_1 -кисел гликопротеин (AAG).

След интравенозно приложение, обемът на разпределение на самостоятелно приложен дарунавир е $88,1 \pm 59,0$ l (средни стойности $\pm$ стандартно отклонение) и се увеличава до $131 \pm 49,9$ l (средни стойности $\pm$ стандартно отклонение) в присъствието на 100 mg ритонавир, приеман два пъти дневно.

Биотрансформация

In vitro експериментални проучвания с човешки чернодробни микrozоми (HLM) показват, че дарунавир се подлага основно на оксидативен метаболизъм. Дарунавир се метаболизира в значителна степен от чернодробната CYP-система и почти изключително от изозима CYP3A4. Едно изпитване с 14 C-дарунавир при здрави доброволци показва, че основна част от радиоактивността в плазмата след единична доза дарунавир/ритонавир 400/100 mg се дължи на основното активно вещество. Най-малко три оксидативни метаболита на дарунавир са идентифицирани при хора, като всички показват активност, която е поне 10 пъти по-малка от активността на дарунавир срещу изходната форма на HIV (див тип вирус).

Елиминиране

След приема на единична доза 14 C-дарунавир с ритонавир 400/100 mg, приблизително 79,5% и 13,9% от приложената доза 14 C-дарунавир може да бъде намерена съответно в изпражненията и

урината. Непромененият дарунавир представлява около 41,2% и 7,7% от приложената доза съответно в изпражненията и урината. Терминалният елиминационен полуживот на дарунавир е приблизително 15 часа, когато е комбиниран с ритонавир.

Клирънсът на дарунавир при интравенозно приложение, приложен самостоятелно (150 mg) и в присъствието на ниска доза ритонавир, е съответно 32,8 l/h и 5,9 l/h.

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 74 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст 6-17 години и с минимално тегло 20 kg показва, че резултатът от приложените дози PREZISTA/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 14 педиатрични пациенти, на които вече е прилагано лечение, на възраст 3 до < 6 години и с минимално тегло от 15 kg до < 20 kg показва, че приложените дози PREZISTA/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 12 педиатрични пациенти, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg, показва че PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно води до експозиция на дарунавир сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи PREZISTA/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно. Затова същата доза веднъж дневно може да се използва и при юноши, които са получавали лечение, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM)* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2).

* Мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 10 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст от 3 до < 6 години и с минимално тегло от 14 до < 20 kg, показва, че дозите в зависимост от теглото водят до експозиция на дарунавир, сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). В допълнение, фармакокинетичното моделиране и симулация на експозициите на дарунавир при педиатрични пациенти, на възраст от 3 до < 18 години потвърждават, че експозициите на дарунавир са наблюдавани в клинични проучвания и позволяват идентифицирането на дозата в зависимост от теглото при схеми на прилагане веднъж дневно на PREZISTA/ритонавир при педиатрични пациенти, с минимално тегло 15 kg, независимо дали са лекувани или не с ART, без DRV-RAM* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2).

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

Пациенти в старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ при инфектирани с HIV пациенти показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се различава значително при изследваната възрастова група (18 до 75 години) пациенти, инфектирани с HIV (n=12, възраст ≥ 65) (вж. точка 4.4). Все пак при пациентите над 65 години са налице само ограничени данни.

Пол

Популационният фармакокинетичен анализ показва малко по-голяма експозиция на дарунавир (16,8%) при жените, инфектирани с HIV в сравнение с мъжете. Тази разлика няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Резултатите от едно проучване на масовия баланс с ^{14}C -дарунавир с ритонавир показва, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретира в урината непроменен.

Въпреки че дарунавир не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се повлиява значително при инфектирани с HIV пациенти с умерено бъбречно нарушение (CrCl между 30-60 ml/min, $n=20$) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Дарунавир се метаболизира и елиминира основно в черния дроб. Едно изпитване при многократно приложение на PREZISTA, прилаган съвместно с ритонавир (600/100 mg) два пъти дневно, показва, че общите плазмени концентрации на дарунавир при индивиди с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh, $n=8$) и умерено (Клас В по класификацията на Child-Pugh, $n=8$) чернодробно увреждане, са сравними с тези при здрави индивиди. Същевременно концентрациите на несвързания дарунавир са съответно приблизително 55% (Клас А по класификацията на Child-Pugh) и 100% (Клас В по класификацията на Child-Pugh) по-високи. Клиничното значение на това повишение не е известно, следователно PREZISTA трябва да се използва внимателно при такива пациенти. Ефектът на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дарунавир все още не е проучен (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Бременност и след раждане

Експозицията на общия дарунавир и ритонавир, след прием на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно и дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема като цяло е по-ниска по време на бременност в сравнение с тази след раждането. Въпреки това, за несвързания (т.е. активен) дарунавир, фармакокинетичните параметри намаляват по-слабо по време на бременност в сравнение с тези след раждането, поради повишение на несвързаната фракция на дарунавир по време на бременност в сравнение с тази след раждането.

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно $\pm$ SD)	Втори триместър на бременността (n=12)^a	Трети триместър на бременността (n=12)	След раждане (6-12 седмици) (n=12)
$C_{\max}$, ng/ml	4 668 $\pm$ 1 097	5 328 $\pm$ 1 631	6 659 $\pm$ 2 364
$\text{AUC}_{12\text{h}}$, ng.h/ml	39 370 $\pm$ 9 597	45 880 $\pm$ 17 360	56 890 $\pm$ 26 340
$C_{\min}$, ng/ml	1 922 $\pm$ 825	2 661 $\pm$ 1 269	2 851 $\pm$ 2 216

^a $n=11$ за $\text{AUC}_{12\text{h}}$

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно $\pm$ SD)	Втори триместър на бременността (n=17)	Трети триместър на бременността (n=15)	След раждане (6-12 седмици) (n=16)
$C_{\max}$, ng/ml	4 964 $\pm$ 1 505	5 132 $\pm$ 1 198	7 310 $\pm$ 1 704
$\text{AUC}_{24\text{h}}$, ng.h/ml	62 289 $\pm$ 16 234	61 112 $\pm$ 13 790	92 116 $\pm$ 29 241
$C_{\min}$, ng/ml	1 248 $\pm$ 542	1 075 $\pm$ 594	1 473 $\pm$ 1 141

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир $C_{\max}$, $\text{AUC}_{12\text{h}}$ и $C_{\min}$ са съответно 28%, 26% и 26% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по

време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир $C_{\max}$, AUC_{12h} и $C_{\min}$ са съответно 18%, 16% по-ниски и 2% по-високи, в сравнение с тези след раждането.

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир $C_{\max}$, AUC_{24h} и $C_{\min}$ са съответно 33%, 31% и 30% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир $C_{\max}$, AUC_{24h} и $C_{\min}$ са съответно 29%, 32% и 50% по-ниски, в сравнение с тези след раждането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Провеждани са токсикологични проучвания при животни, подложени на експозиция до нива на клиничната експозиция на дарунавир, приложен самостоятелно при мишки, плъхове и кучета и приложен в комбинация с ритонавир при плъхове и кучета.

В токсикологични проучвания при многократно приложение при мишки, плъхове и кучета, са налице само ограничени ефекти от лечението с дарунавир. При гризачи идентифицираните прицелни органи са хемопоеичната система, кръвосъсирващата система, черния дроб и щитовидната жлеза. Наблюдава се променливо, но ограничено намаление на параметрите, свързани с червените кръвни клетки, заедно с увеличение на активираното парциално тромбопластиново време.

Наблюдават се промени в черния дроб (хепатоцитна хипертрофия, вакуолизация, повишени чернодробни ензими) и щитовидната жлеза (фоликуларна хипертрофия). При плъхове комбинацията от дарунавир с ритонавир води до малко увеличение на ефекта върху параметрите на червените кръвни клетки, черния дроб и щитовидната жлеза и увеличени случаи на островна фиброза в панкреаса (само при мъжки плъхове) в сравнение с лечение с дарунавир, прилаган самостоятелно. При кучета не се идентифицират никакви значими токсикологични находки в прицелните органи при експозиция, равни на експозицията при клиничното приложение на препоръчаната доза.

В едно изпитване, проведено при плъхове, броят на жълтите тела и имплантациите намаляват при наличието на токсичност за майката. Иначе няма никакви ефекти върху чифтосването и фертилността при лечение с дарунавир до 1 000 mg/kg/ден и нива на експозиция под ($AUC - 0,5$ пъти) тези при хора при клинично препоръчаната доза. До същите нива на дозата при плъхове и зайци, лекувани с дарунавир, приложен самостоятелно, не се наблюдава тератогенност, нито пък при мишки, лекувани в комбинация с ритонавир. Нивата на експозиция са по-ниски отколкото тези при препоръчаната клинична доза при хора. При оценка на пре- и постнаталното развитие при плъхове, дарунавир със или без ритонавир, причинява преходно намаление на повишаването на теглото на поколенията преди то да бъде отбито, а също така се наблюдава леко забавяне при отварянето на очите и ушите. Дарунавир в комбинация с ритонавир причинява намаление в броя на новородените плъхове, които показват стряскащ отговор на 15-тия ден от кърменето и намаление в броя новородените плъхове, които оцеляват по време на кърменето. Тези ефекти могат да са вторични на експозицията на новородените плъхове на активното вещество чрез млякото и/или на майчината токсичност. При лечението с дарунавир, прилаган самостоятелно или в комбинация с ритонавир, не се наблюдава никакво засягане на функциите след отбиване. При млади плъхове, получаващи дарунавир до 23 – 26 ден, при някои животни се наблюдава увеличена смъртност с конвулсии. Експозицията в плазмата, черния дроб и мозъка е значително по-висока от тази при възрастни плъхове след приложение на сравними дози в mg/kg между 5 и 11 дневна възраст. След 23 ден от живота експозицията е сравнима с тази при възрастни плъхове. Повишената експозиция, изглежда поне отчасти, се дължи на незрелостта на лекарство-метаболизиращите ензими при младите животни. Не се наблюдават свързани с лечението смъртни случаи при млади плъхове, при които е приложен 1 000 mg/kg дарунавир (единичнадоза) на 26-дневна възраст или 500 mg/kg (многократно доза) от 23-дневна до 50-дневна възраст и експозицията и профилът на токсичност са сравними с наблюдаваните при възрастни плъхове.

Поради несигурност по отношение на скоростта на образуване на кръвно-мозъчна бариера и на чернодробни ензими при хората PREZISTA с ниска доза ритонавир не трябва да се прилага при деца под 3 години.

Дарунавир е оценен за карциногенен потенциал при прилагане със стомашна сонда на мишки и плъхове до 104 седмици. Прилагани са дневни дози от 150, 450 и 1 000 mg/kg на мишки и дози от 50, 150 и 500 mg/kg на плъхове. Наблюдавано е дозозависимо повишение на случаите на хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки и женски екземпляри от двата вида. При мъжки плъхове са забелязани тироидни фоликуларни клетъчни аденоми. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на случаите на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на честотата на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Смята се, че наблюдаваните хепатоцелуларни и тироидни тумори при гризачи имат ограничено значение при хора. Многократното прилагане на дарунавир при плъхове предизвиква индукция на чернодробните микрозомални ензими и повишено елиминиране на тироидните хормони, което предразполага плъховете, но не и хората, към тироидни неоплазми. При най-високите дози при изследванията, системната експозиция на дарунавир (въз основа на AUC) е между 0,4 и 0,7 пъти (мишки) и 0,7 и 1 пъти (плъхове), в сравнение с тази, наблюдавана при хора при препоръчвани терапевтични дози.

След 2 години прилагане на дарунавир при експозиция на или под нивото на експозицията при хора, се наблюдават промени в бъбреците при мишки (нефроза) и плъхове (хронична прогресивна нефропатия).

Дарунавир не е мутагенен или генотоксичен при батерия от *in vitro* и *in vivo* тестове, включително за обратна мутация при бактерии (Ames), хромозомни аберации при човешки лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

PREZISTA 75 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката

Поли(винил алкохол) – частично хидролизиран

Макрогол 3350

Титанов диоксид (E171)

Талк

PREZISTA 150 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката

Поли(винил алкохол) – частично хидролизиран

Макрогол 3350

Титанов диоксид (E171)
Талк

PREZISTA 600 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката

Поли(винил алкохол) – частично хидролизиран
Макрогол 3350
Титанов диоксид (E171)
Талк
Сънсет жълто FCF (E110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PREZISTA 75 mg филмирани таблетки

Непрозрачна, бяла пластмасова бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с вместимост 160 ml, съдържаща по 480 таблетки, затворена със защитена от деца запушалка от полипропилен (PP).
Опаковка от една бутилка.

PREZISTA 150 mg филмирани таблетки

Непрозрачна, бяла пластмасова бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с вместимост 160 ml, съдържаща по 240 таблетки, затворена със защитена от деца запушалка от полипропилен (PP).
Опаковка от една бутилка.

PREZISTA 600 mg филмирани таблетки

Непрозрачна, бяла пластмасова 160 ml бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща по 60 таблетки, затворена със защитена от деца запушалка от полипропилен (PP).
Опаковка от една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PREZISTA 75 mg филмирани таблетки
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg филмирани таблетки
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg филмирани таблетки
EU/1/06/380/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 февруари 2007 г.
Дата на последно подновяване: 19 септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 400 mg филмирани таблетки

PREZISTA 800 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

PREZISTA 400 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир (darunavir) (като етанолат).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 0,834 mg оцветител сънсет жълто FCF (E110).

PREZISTA 800 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (darunavir) (като етанолат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

PREZISTA 400 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Светлооранжева таблетка 19,1 mm с овална форма, с вдлъбнато релефно означение “400MG” от едната страна и “TMC” от другата страна.

PREZISTA 800 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Тъмночервена таблетка 20,0 mm с овална форма, с вдлъбнато релефно означение “800” от едната страна и “T” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, е показан за употреба в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на пациенти с инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1).

PREZISTA, прилаган едновременно с кобицистат е показан за употреба в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1) при възрастни и юноши (на възраст 12 и повече години с минимално тегло 40 kg) (вж. точка 4.2).

PREZISTA 400 mg и 800 mg таблетки може да се използва за прилагане на подходящи дозови режими за лечение на HIV-1 инфекция при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години и с тегло поне 40 kg, при които:

- досега не е прилагана антиретровирусна терапия (Antiretroviral therapy, ART) (вж. точка 4.2);
- е прилагана ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (darunavir resistance associated mutations, DRV-RAMs) и с плазмени нива на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетки ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$. При взимането на решение за започване на терапия с PREZISTA при пациенти, преминали ART, употребата на PREZISTA се определя чрез изследване на генотипа (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от медицински специалист с опит в лечението на HIV инфекция. След започване на лечение с PREZISTA, пациентите трябва да се съветват да не променят дозата, лекарствената форма или да не прекратяват терапията без да го обсъдят с медицинския си специалист.

Профилът на взаимодействие на дарунавир зависи от това дали ритонавир или кобицистат се използва като фармакокинетичен енхансер. Следователно, дарунавир може да има различни противопоказания и препоръки за съпътстващо лечение, в зависимост от това дали съединението е потенцирано с ритонавир или кобицистат (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Дозировка

PREZISTA трябва винаги да се прилага перорално с кобицистат или ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Следователно, преди започването на лечението с PREZISTA, трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта кобицистат или ритонавир. Кобицистат не е показан за употреба в схема на приложение два пъти дневно или за употреба при педиатрична популация на възраст под 12 години и с тегло под 40 kg.

PREZISTA е наличен и под формата на перорална суспензия, за употреба при пациенти, които не могат да преглътнат таблетките PREZISTA (моля, вижте Кратка характеристика на продукта за PREZISTA перорална суспензия).

Възрастни пациенти, на които не е прилагана ART

Препоръчителната схема на прилагане е 800 mg веднъж дневно, приеман с кобицистат 150 mg веднъж дневно или ритонавир 100 mg веднъж дневно, приемани с храна. Таблетките PREZISTA 400 mg и 800 mg могат да се използват за изграждане на схема от 800 mg веднъж дневно.

Възрастни пациенти, които са лекувани преди това с ART

Препоръчителната схема на прилагане е както следва:

- При пациенти, преминали ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAMs)* при които плазмените нива на HIV-1 РНК са $< 100\,000$ копия/ml и броя на CD4+ клетките е ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.1) може да бъде използвана схема 800 mg веднъж дневно с кобицистат 150 mg веднъж дневно или 100 mg ритонавир веднъж дневно, приети с храна. Таблетките PREZISTA 400 mg и 800 mg могат да се използват за изграждане на схема от 800 mg веднъж дневно.
- При всички останали пациенти, преминали ART, или ако няма налично изследване на генотипа на HIV-1, препоръчителната схема на прилагане е 600 mg два пъти дневно със 100 mg ритонавир два пъти дневно приети с храна. Вижте Кратката характеристика на продукта за PREZISTA 100 mg/ml перорална суспензия, 75 mg, 150 mg или 600 mg таблетки.

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

Педиатрични пациенти, които не са лекувани с ART (на възраст от 3 до 17 години и с минимално тегло 40 kg)

Препоръчителната схема на прилагане е 800 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно, приети с храна, или 800 mg веднъж дневно с кобицистат 150 mg веднъж дневно, приети с храна (при юноши на възраст 12 и повече години). PREZISTA 400 mg и 800 mg таблетки може да се използват за изграждане на схемата на лечение с 800 mg веднъж дневно. Дозата на кобицистат, която трябва да се прилага с PREZISTA при деца под 12-годишна възраст не е установена.

Педиатрични пациенти, на които е прилагана ART (на възраст от 3 до 17 години и с минимално тегло 40 kg)

Дозата на кобицистат, която трябва да се прилага с PREZISTA при деца под 12-годишна възраст не е установена.

Препоръчителната схема на прилагане е както следва:

- При пациенти, преминали ART, без DRV-RAMs*, при които плазмените нива на HIV-1 РНК са < 100 000 копия/ml и броя на CD4+ клетките е ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.1) може да бъде използвана схема 800 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно, приети с храна, или 800 mg веднъж дневно с кобицистат 150 mg веднъж дневно, приети с храна (при юноши на възраст 12 и повече години). Таблетките PREZISTA 400 mg и 800 mg могат да се използват за изграждане на схема от 800 mg веднъж дневно. Дозата кобицистат, който да се прилага с PREZISTA при деца под 12 години, не е установена.
- При всички останали пациенти, преминали ART, или ако няма налично изследване на генотипа на HIV-1, препоръчителната схема на прилагане е описана в Кратката характеристика на продукта PREZISTA 100 mg/ml перорална суспензия, 75 mg, 150 mg и 600 mg таблетки.

* Мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Съвет при пропуснати дози

Ако дозата PREZISTA веднъж дневно и/или кобицистат или ритонавир е пропусната до 12 часа от обичайното време за прием, пациентът трябва да бъде инструктиран да приеме колкото е възможно по-скоро с храна предписаната доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир. Ако са изминали повече от 12 часа от обичайното време за прием, пропуснатата доза не трябва да се приема и пациентът трябва да продължи по обичайната схема на приложение.

Тази препоръка се базира на полуживота на дарунавир при наличието на кобицистат или ритонавир и на препоръчвания дозов интервал от приблизително 24 часа.

Ако пациент повърне до 4 часа след приема на лекарството, трябва да вземе друга доза PREZISTA с кобицистат или ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако пациент повърне повече от 4 часа след приема на лекарството, не трябва да приема друга доза PREZISTA с кобицистат или ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

За приложението при тази популация е налична ограничена информация и затова PREZISTA трябва да се прилага с повишено внимание в тази възрастова група (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Дарунавир се метаболизира от чернодробната система. Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh) или умерено (Клас В по класификацията на Child-Pugh) чернодробно увреждане, но PREZISTA трябва да се прилага внимателно при такива пациенти. Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тежкото чернодробно увреждане може да доведе до повишаване на експозицията на дарунавир и до влошаване на профила му на безопасност. Следователно, PREZISTA не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата на дарунавир/ритонавир (вж. точки 4.4 и 5.2). Кобицистат не е проучен при пациенти на диализа, следователно не може да се направи препоръка за използването на дарунавир/кобицистат при тези пациенти.

Кобицистат инхибира тубулната секреция на креатинин и може да доведе до слабо повишаване на серумния креатинин и слабо понижаване в креатининовия клирънс. Следователно, използването на креатининовия клирънс, за оценка на бъбречния капацитет на елиминиране, може да бъде подвеждаща. Кобицистат като фармакокинетичен енансер на дарунавир, не

трябва да се започва при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min, в случай, че съвместно прилаганото средство изисква корекция на дозата, в зависимост от креатининовия клирънс: например емтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил (като фумарат, фосфат или сукцинат) или адефовир диповоксил.

За информация относно кобицистат се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Педиатрична популация

PREZISTA не трябва да се използва при деца

- под 3 години поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3) или
- с тегло под 15 kg, тъй като дозата за тази популация не е установена при достатъчен брой пациенти (вж. точка 5.1)

PREZISTA, приеман с кобицистат, не трябва да се използва при деца на възраст от 3 до 11 години с тегло < 40 kg, тъй като дозата кобицистат, която трябва да се прилага при тези деца, не е установена (вж. точки 4.4 и 5.3).

PREZISTA 400 и 800 mg таблетки не са подходящи за тази популация от пациенти. Налични са други лекарствени форми, вижте Кратката характеристика на продукта за PREZISTA 75 mg, 150 mg и 600 mg таблетки и 100 mg/ml перорална суспензия.

Бременност и след раждане

Не се налага корекция на дозата на дарунавир/ритонавир по време на бременност и след раждане. PREZISTA/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.2).

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точки 4.4 и 5.2). Затова терапия с PREZISTA/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с PREZISTA/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.4 и 4.6). PREZISTA/ритонавир може да се счита за алтернатива.

Начин на приложение

Пациентите трябва да се инструктират да приемат PREZISTA с кобицистат или ниска доза ритонавир до 30 минути след като приключат с храненето. Видът на храната не оказва влияние върху експозицията на дарунавир (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас C по класификацията на Child-Pugh).

Едновременно лечение с някой от следните лекарствени продукти поради възможността от намаляване на плазмените концентрации на дарунавир, ритонавир и кобицистат и възможността за липса на терапевтичен ефект (вж. точки 4.4 и 4.5):

Отнася се за дарунавир, потенциран или с ритонавир, или с кобицистат:

- Комбинираният продукт лопинавир/ритонавир (вж. точка 4.5).
- Силни индуктори на CYP3A като рифампицин и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Едновременната употреба се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир, ритонавир и кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност (вж. точки 4.4 и 4.5).

Отнася се за дарунавир, потенциран с кобицистат, а не когато е потенциран с ритонавир:

- Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към СУРЗА индукция отколкото дарунавир, потенциран с ритонавир. Едновременното приложение със силни индуктори на СУРЗА е противопоказано, тъй като това може да намали експозицията на кобицистат и дарунавир, което води до загуба на терапевтичен ефект. Силните индуктори на СУРЗА включват например карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Дарунавир, потенциран, както с ритонавир, така и с кобицистат, инхибира елиминирането на активните вещества, чийто клирънс е силно зависим от СУРЗА, което води до повишена експозиция на едновременно приложени лекарствен продукт. Следователно едновременното лечение с такива лекарствени продукти, за които увеличените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции е противопоказано (отнася се за дарунавир, потенциран, както с ритонавир, така и с кобицистат). Тези активни вещества включват например:

- алфузозин
- амиодарон, бепридил, дронедазон, ивабрадин, хинидин, ранолазин
- астемизол, терфенадин
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5)
- ерго производни (например дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- елбасвир/гразопревир
- цизаприд
- дапоксетин
- домперидон
- налоксегол
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (вж. точка 4.5)
- триазолам, мидазолам приложен перорално (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил
- симвастатин, ловастатин и ломитапид (вж. точка 4.5)
- тикагрелор (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се редовно оценяване на вирусологичния отговор. В случай на липса или загуба на вирусологичен отговор трябва да се извърши изследване за резистентност.

PREZISTA 400 mg и 800 mg трябва винаги да се прилага перорално с кобицистат или ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 5.2). Преди започване на лечението с PREZISTA трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта за кобицистат или ритонавир.

Увеличението на дозата ритонавир спрямо препоръчаната в точка 4.2 не оказва значителен ефект върху концентрациите на дарунавир. Не се препоръчва да се променя дозата на кобицистат или ритонавир.

Дарунавир се свързва предимно с α_1 -кисел гликопротеин. Това свързване с протеини е зависимо от концентрацията, показателно за насищане на връзката. Следователно, не може да се изключи протеиново изместване от лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с α_1 -киселия гликопротеин (вж. точка 4.5).

Пациенти, преминали ART – прилагане веднъж дневно

PREZISTA, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир веднъж дневно при пациенти, преминали ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации,

свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК $\geq 100\,000$ копия/ml или брой на CD4+ клетките < 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2). Комбинации с оптимизиран основен режим (optimized background regimen, OBR), различни от ≥ 2 нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), не са проучени в тази популация. Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на PREZISTA при педиатрични пациенти на възраст под 3 години или с тегло под 15 kg (вж. точки 4.2 и 5.3).

Бременност

PREZISTA/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск. Изисква се повишено внимание при бременни жени със съпътстващо лечение, което може допълнително да потисне експозицията на дарунавир (вж. точки 4.5 и 5.2).

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно по време на втория и третия триместър води до ниска експозиция на дарунавир, с намаляване нивата на C_{min} с около 90% (вж. точка 5.2). Нивото на кобицистат намалява и е възможно да не бъде постигната достатъчна степен на потенциране. Значително понижената експозиция на дарунавир може да доведе до вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекцията от майката на детето. Затова терапия с PREZISTA/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с PREZISTA/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.6). PREZISTA, приложен с ниска доза ритонавир, може да се счита за алтернатива.

Пациенти в старческа възраст

Тъй като за употребата на PREZISTA при пациенти на възраст 65 и повече години е налична ограничена информация, трябва да се внимава при предписването на PREZISTA на пациенти в старческа възраст, което е отражение на по-голямата честота на понижена чернодробна функция и съпътстващи заболявания или друга терапия (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тежки кожни реакции

В хода на дарунавир/ритонавир програмата за клинично разработване (N=3 063) при 0,4% от пациентите се съобщава за тежки кожни реакции, които може да са придружени с треска и/или повишаване на стойностите на трансаминазите. В редки случаи ($< 0,1\%$) се съобщава за лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) и синдром на Stevens- Johnson, а по време на постмаркетинговия опит се съобщава за токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантематозна пустулоза. Лечението с PREZISTA трябва да бъде незабавно преустановено, в случай че се появят признаци или симптоми на тежки кожни реакции. Те може да включват, но без да се ограничават до: тежък обрив или обрив, придружен с треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устната кухина, конюнктивит, хепатит и/или еозинофилия.

Обриви се появяват по-често при пациенти, на които е прилагано антиретровирусно лечение и които получават терапевтични схеми, съдържащи PREZISTA/ритонавир и ралтегравир, в сравнение с пациенти, получаващи PREZISTA/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без PREZISTA (вж. точка 4.8).

Дарунавир съдържа сулфонамидна група. PREZISTA трябва да се използва внимателно при пациенти с известна алергия към сулфонамиди.

Хепатотоксичност

При употребата на PREZISTA се съобщава за случаи на лекарствено индуциран хепатит (например остър хепатит, цитолитичен хепатит). В хода на дарунавир/ритонавир програмата за клинично разработване (N=3 063) при 0,5% от пациентите, лекувани с комбинирана

антиретровирусна терапия (combination antiretroviral therapy, CART) с PREZISTA/ритонавир, се съобщава за случаи на хепатит. При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително и хроничен активен хепатит В или С, съществува повишен риск от нарушена чернодробна функция, в това число тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля прочетете съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Преди започване на терапия с PREZISTA, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир трябва да се проведат подходящи лабораторни изследвания и пациентите трябва да се следят по време на лечението. Трябва да се предвиди често проследяване на стойностите на AST/ALT, при пациенти с установен хроничен хепатит, цироза или при пациенти, чиито стойности на трансаминазите са завишени преди лечението, особено през първите няколко месеца от терапията с PREZISTA, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир.

При наличието на данни за поява на ново или влошаване на съществуващо чернодробно заболяване (клинично значимо повишаване на стойностите на чернодробните ензими и/или симптоми като умора, анорексия, гадене, жълтеница, тъмна урина, болестеност на черния дроб, хепатомегалия) при пациенти, лекувани с PREZISTA, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир, трябва да се вземе своевременно решение за прекъсване или прекратяване на лечението.

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на PREZISTA не са установени при пациенти с тежки основни чернодробни нарушения и следователно е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради повишаването на плазмената концентрация на несвързания дарунавир, PREZISTA трябва да бъде използван внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Няма специални предупреждения или необходимост от коригиране на дозата на дарунавир/ритонавир при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като дарунавир и ритонавир се свързват във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е те да бъдат отстранени в значителна степен при хемодиализа или перитонеална диализа. Ето защо, не се изискват специални предпазни мерки или коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Кобицистат не е проучен при пациенти на диализа, затова не може да се направи препоръка за използването на дарунавир/кобицистат при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на потискане на тубулната секреция на креатинина. Това трябва да се вземе под внимание, ако дарунавир се прилага едновременно с кобицистат при пациенти, при които изчисления креатининов клирънс се използва за корекция на дозите на съвместно приложените лекарствени продукти (вж. точка 4.2 и КХП за кобицистат).

Наличните понастоящем данни не са достатъчни за определяне дали съвместното приложение на тенофовир дизопроксил и кобицистат се свързва с по-голям риск от бъбречни нежелани реакции в сравнение със схеми, които включват тенофовир дизопроксил без кобицистат.

Пациенти, страдащи от хемофилия

Съобщава се за увеличено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при пациенти, страдащи от хемофилия тип А и тип В и лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. При повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или е започнато отново, ако е било прекъснато. Предполага се съществуването на причинно-следствена връзка,

въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Следователно пациентите, страдащи от хемофилия, трябва да бъдат предупредени за вероятността от увеличено кървене.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се смята за многофакторна (включително употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесната маса), случаите на остеонекроза са съобщавани особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително приложение на CART. Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекарска консултация ако изпитват ставни болки, скованост на ставите или затруднения при движение.

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност, към момента на започване на CART може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите седмици или месеци след началото на CART. Съответни примери са ретинит, причинен от цитомегаловирус, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (по-рано известна като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и ако е необходимо да бъде назначено лечение. В допълнение, реактивиране на херпес симплекс и херпес зостер е наблюдавано в клинични проучвания с PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир.

В условията на имунно възстановяване се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с лекарствени продукти

Проведени са няколко проучвания за взаимодействие с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните. По този начин ефектите на едновременно приложените лекарствени продукти могат да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността. За пълна информация относно взаимодействията с други лекарствени продукти вижте точка 4.5.

Фармакокинетичен енхансер и съпътстващи лекарства

Дарунавир има различни профили за взаимодействие в зависимост от това дали съединението е потенцирано с ритонавир или кобицистат:

- Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към CYP3A индукция, затова едновременната употреба на дарунавир/кобицистат и силни индуктори на CYP3A е противопоказана (вж. точка 4.3) и не се препоръчва едновременна употреба със слаби до умерени индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на дарунавир/ритонавир или дарунавир/кобицистат със силни индуктори на CYP3A като лопинавир/ритонавир, рифампицин и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*St John's wort*, *Hypericum perforatum*) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- За разлика от ритонавир, кобицистат няма никакви индуциращи ефекти върху ензими или транспортни протеини (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание, при промяна на фармакоенхансера от ритонавир на кобицистат по време на първите две седмици от

лечението с дарунавир/кобицистат, особено ако дози от всички едновременно прилагани лекарствени продукти са били титрирани или коригирани по време на употреба на ритонавир като фармакоенхансер. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата на съвместно прилаганото лекарство.

Приложението на ефавиренц в комбинация с PREZISTA може да доведе до субоптимална C_{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с PREZISTA, трябва да се приложи схема PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно. Вижте Кратка характеристика на продукта за PREZISTA 75 mg, 150 mg и 600 mg таблетки (вж. точка 4.5).

Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A и P-гликопротеин (P-gr, вж. точки 4.3 и 4.5).

PREZISTA 400 mg таблетки съдържат оцветителя сънсет жълто FCF (E110), който може да предизвика алергична реакция.

PREZISTA 400 mg and 800 mg таблетки съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Профилът на взаимодействие на дарунавир може да се различава в зависимост от това дали като фармакоенхансери се използват ритонавир или кобицистат. Следователно препоръките, дадени за съвместната употреба на дарунавир и други лекарствени продукти могат да се различават в зависимост от това дали дарунавир е потенциран с ритонавир или кобицистат (вж. точки 4.3 и 4.4), при промяна на фармакоенхансера от ритонавир на кобицистат е необходимо повишено внимание по време на лечението за първи път (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир (ритонавир като фармакоенхансер)

Дарунавир и ритонавир се метаболизират от CYP3A. Лекарствените продукти, индуциращи CYP3A активността се очаква да повишат клирънса на дарунавир и ритонавир, което води до понижаване на плазмените концентрации на тези съединения, следователно понижаването на плазмените концентрации на дарунавир, води до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност (вж. точки 4.3 и 4.4). Индуктори на CYP3A, които са противопоказани, включват рифампицин, жълт кантарион и лопинавир.

Съвместното прилагане на дарунавир и ритонавир с други лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да намали клирънса на дарунавир и ритонавир, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дарунавир и ритонавир. Съвместното приложение със силни инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва и подлежи на повишено внимание. Тези взаимодействия са описани в таблицата по-долу (напр. индинавир, азолови антимикотици като клотримазол).

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир (кобицистат като фармакоенхансер)

Дарунавир и кобицистат се метаболизират от CYP3A и съвместното приложение с индуктори на CYP3A може да доведе до по-ниска плазмена експозиция на дарунавир от терапевтичната. Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към CYP3A индукция, отколкото дарунавир, потенциран с ритонавир: съвместното прилагане на дарунавир/ кобицистат с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A (напр. жълт кантарион, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) е противопоказано (вж. точка 4.3). Съвместното прилагане на дарунавир/кобицистат със слаби до умерени индуктори на CYP3A (напр. ефавиренц, етравирин, невирапин, флутиказон и бозентан) не се препоръчва (вж. таблицата на взаимодействията по-долу).

Същите препоръки са приложими за съвместното приложение със силни инхибитори на CYP3A4, независимо от това дали дарунавир е потенциран с ритонавир или с кобицистат (вж. точката по-горе).

Лекарствени продукти, които могат да се повлияят от дарунавир, потенциран с ритонавир

Дарунавир и ритонавир са инхибитори на CYP3A, CYP2D6 и P-гр. Съвместното приложение на дарунавир/ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A и/или CYP2D6 или се транспортират от P-гр, може да доведе до повишена системна експозиция на тези лекарствени продукти, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект или нежелани реакции.

Едновременното приложение на потенциран дарунавир с лекарствени продукти, които имат активен(и) метаболит(и), образуван(и) чрез CYP3A, може да доведе до понижени плазмени концентрации на тези активни метаболити, потенциално водещи до загуба на терапевтичния им ефект (виж таблицата на взаимодействия по-долу).

Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A и за които увеличената системна експозиция е свързана със сериозни и/или животозастрашаващи събития (тесен терапевтичен индекс) (вж. точка 4.3).

Общият усилващ фармакокинетичен ефект на ритонавир се изразява в приблизително 14 пъти повишаване на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Следователно, дарунавир трябва да бъде използван единствено в комбинация с фармакокинетичен енхансер (вж. точки 4.4 и 5.2).

Клинично изпитване, при което е използвана комбинация от лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, демонстрира повишение на активността на CYP2C9 и CYP2C19 и инхибиране на активността на CYP2D6 в присъствието на дарунавир/ритонавир, което вероятно се дължи на наличието на ниска доза ритонавир. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (като флекаинид, пропafenон, метопролол), може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти, което би могло да засили или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C9 (като варфарин) и CYP2C19 (като метадон), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Въпреки че ефектът върху CYP2C8 е проучен само *in vitro*, едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C8 (като паклитаксел, розиглитазон, репаглинид), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Ритонавир инхибира транспортерите Р-гликопротеини OATP1B1 и OATP1B3, и съвместното прилагане със субстрати на тези транспортери може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези съединения (напр. дабигатран етексилат, дигоксин, статини и бозентан, виж таблицата за взаимодействия по-долу).

Лекарствени продукти, които могат да бъдат повлияни от дарунавир, потенциран с кобицистат

Препоръките за дарунавир, потенциран с ритонавир, са подобни на препоръките за дарунавир, потенциран с кобицистат по отношение на субстратите на CYP3A4, CYP2D6, Р-гликопротеин, OATP1B1 и OATP1B3 (вж. противопоказания и препоръки, представени по-горе). Кобицистат

150 mg, приложен с дарунавир 800 mg веднъж дневно подобрява фармакокинетичните параметри на дарунавир по начин, който е съпоставим с ритонавир (вж. точка 5.2).

За разлика от ритонавир, кобицистат не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1. За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Таблица на взаимодействията

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Няколко проучвания за лекарствени взаимодействия (отбелязани с # в таблицата по-долу) са проведени с по-ниски от препоръчаните дози дарунавир или с различна схема на прилагане (вж. точка 4.2 Дозировка). По този начин ефектите върху едновременно прилаганите лекарствени продукти може да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността.

Профилът на взаимодействие на дарунавир зависи от това дали, като фармакокинетичен енхансер, се използва ритонавир или кобицистат. Следователно препоръките за съпътстващо лечение с дарунавир могат да бъдат различни в зависимост дали съединението е потенцирано с ритонавир или с кобицистат. Нито едно от проучванията за лекарствени взаимодействия, представени в таблицата по-долу не е провеждано с дарунавир, потенциран с кобицистат. Важат същите препоръки, освен ако изрично не е посочено. За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

В таблицата по-долу са изброени взаимодействията между дарунавир/ритонавир и антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти. Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър се основава на 90% доверителен интервал на геометричното средно съотношение, което е в рамките на ($\leftrightarrow$), под ($\downarrow$) или над ($\uparrow$) диапазона 80-125% („неустановено” с „ND”).

В таблицата по-долу е посочен специфичният фармакокинетичен енхансер, когато препоръките се различават. В случай, че препоръката за PREZISTA, когато се прилага едновременно с ниска доза ритонавир или кобицистат е една и съща, се използва терминът "потенциран PREZISTA".

Списъкът с примери на взаимодействия от типа лекарство-лекарство по-долу не е изчерпателен и следователно трябва да се направи справка с продуктовата информация на всички лекарствени продукти, които се прилагат едновременно с PREZISTA, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и специфичните действия, които трябва да се предприемат по отношение на едновременното приложение.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧВАНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Примери на лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
HIV АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Интегразни инхибитори		
Долутегравир	долутегравир AUC $\downarrow$ 22% долутегравир C _{24h} $\downarrow$ 38% долутегравир C _{max} $\downarrow$ 11% дарунавир $\leftrightarrow$ * * Използване на фармакокинетичните данни, получени от кръстосани проучвания, сравнени с исторически данни.	Потенциран PREZISTA и долутегравир могат да се използват без адаптиране на дозата.

Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено понижение в плазмената концентрация на дарунавир.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху плазмената концентрация на дарунавир не изглежда да е клинично значим. Потенциран PREZISTA и ралтегравир, може да се използва без адаптиране на дозата.
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)		
Диданозин 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC ↓ 9% диданозин C _{min} ND диданозин C _{max} ↓ 16% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Потенциран PREZISTA и диданозин може да се използва без адаптиране на дозата. Диданозин се прилага на празен стомах, като трябва да се прилага 1 час преди или 2 часа след приема на потенциран PREZISTA по време на хранене.
Тенофовир дизопроксил 245 mg веднъж дневно [‡]	тенофовир AUC ↑ 22% тенофовир C _{min} ↑ 37% тенофовир C _{max} ↑ 24% #дарунавир AUC ↑ 21% #дарунавир C _{min} ↑ 24% #дарунавир C _{max} ↑ 16% (↑ тенофовир от ефекта върху MDR-1 транспорта в бъбречните тубули)	При комбиниране на тенофовир дизопроксил с потенциран PREZISTA може да е необходимо проследяване на бъбречните функции, особено при пациенти с анамнеза за системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемащи нефротоксични средства. PREZISTA, прилаган едновременно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за корекция на дозата на тенофовир дизопроксил.
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид	Тенофовир алафенамид ↔ Тенофовир ↑	Препоръчителната доза на емтрицитабин/тенофовир алафенамид е 200/10 mg веднъж дневно, когато се използва с потенциран PREZISTA.
Абакавир Емтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не е проучено. Поради различните пътища за елиминиране на другите NRTI зидовудин, емтрицитабин, ставудин, ламивудин, които се екскретират предимно чрез бъбреците и абакавир, чийто метаболизъм не е медиран от CYP450, не се очакват взаимодействия при комбинирането им с потенциран PREZISTA.	Потенциран PREZISTA може да се използва с тези NRTI без адаптиране на дозата. PREZISTA, прилаган едновременно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за корекция на дозата на емтрицитабин и ламивудин.

Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно	ефавиренц AUC ↑ 21% ефавиренц C _{min} ↑ 17% ефавиренц C _{max} ↑ 15% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C _{min} ↓ 31% # дарунавир C _{max} ↓ 15% (↑ефавиренц от CYP3A инхибиране) (↓ дарунавир от CYP3A индукция)	При комбинирането на ефавиренц с PREZISTA, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, може да бъде показано клинично наблюдение на токсичността върху централната нервна система, свързана с повишената експозиция на ефавиренц. Приложението на ефавиренц в комбинация с PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C_{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с PREZISTA/ритонавир, трябва да се приложи схема PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4). Не се препоръчва едновременната употреба с PREZISTA, приложен с кобицистат (вж. точка 4.4).
Етравирин 100 mg два пъти дневно	етравирин AUC ↓ 37% етравирин C _{min} ↓ 49% етравирин C _{max} ↓ 32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, и етравирин 200 mg два пъти дневно, може да се прилага без адаптиране на дозата. Не се препоръчва едновременната употреба с PREZISTA, приложен съвместно с кобицистат (вж. точка 4.4).
Невирапин 200 mg два пъти дневно	невирапин AUC ↑ 27% невирапин C _{min} ↑ 47% невирапин C _{max} ↑ 18% #дарунавир: концентрациите са в съответствие с историческите данни. (↑ невирапин от CYP3A инхибиране)	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и невирапин, може да се прилага без адаптиране на дозата. Не се препоръчва едновременната употреба с PREZISTA, приложен с кобицистат (вж. точка 4.4).
Рилпивирин 150 mg веднъж дневно	рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C _{min} ↑ 178% рилпивирин C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11% дарунавир C _{max} ↔	Потенциран PREZISTA и рилпивирин може да се използва без адаптиране на дозата.

<i>HIV протеазни инхибитори (PI) – без съвместно прилагане на ниска доза ритонавир[†]</i>		
Атазанавир 300 mg веднъж дневно	атазанавир AUC ↔ атазанавир C_{min} ↑ 52% атазанавир C_{max} ↓ 11% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C_{min} ↔ #дарунавир C_{max} ↔ Атазанавир: атазанавир/ритонавир 300/100 mg веднъж дневно сравнено с атазанавир 300 mg веднъж дневно в комбинация с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир 300 mg веднъж дневно.	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и атазанавир, може да се използва без адаптиране на дозата. PREZISTA прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква потенциране с фармакоенхансер, посредством съвместно приложение с инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).
Индинавир 800 mg два пъти дневно	индинавир AUC ↑ 23% индинавир C_{min} ↑ 125% индинавир C_{max} ↔ #дарунавир AUC ↑ 24% #дарунавир C_{min} ↑ 44% #дарунавир C_{max} ↑ 11% Индинавир: индинавир/ритонавир 800/100 mg два пъти дневно сравнено с индинавир/дарунавир/ритонавир 800/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация с индинавир 800 mg два пъти дневно.	Случаите на непоносимост може да са основание за адаптиране на дозата на индинавир от 800 mg два пъти дневно на 600 mg два пъти дневно, когато се комбинира с PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. PREZISTA прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква потенциране с фармакоенхансер, посредством едновременно приложение с инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).
Саквинавир 1 000 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↓ 26% #дарунавир C_{min} ↓ 42% #дарунавир C_{max} ↓ 17% саквинавир AUC ↓ 6% саквинавир C_{min} ↓ 18% саквинавир C_{max} ↓ 6% Саквинавир: саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно, сравнено със саквинавир/дарунавир/ритонавир 1 000/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно, сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация със саквинавир 1 000 mg два пъти дневно.	Не се препоръчва комбинирането на PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, със саквинавир. PREZISTA прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква потенциране с фармакоенхансер, посредством едновременно приложение с инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

<i>HIV протеазни инхибитори (PI) - със съвместно прилагане на ниска доза ритонавир[†]</i>		
Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C _{min} ↑ 23% лопинавир C _{max} ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38% [‡] дарунавир C _{min} ↓ 51% [‡] дарунавир C _{max} ↓ 21% [‡] лопинавир AUC ↔	Поради намаляване на експозицията (AUC) на дарунавир с 40%, подходящите дози за комбинацията не са установени. Следователно, едновременното приложение на потенциран PREZISTA и комбинирания продукт лопинавир/ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Лопинавир/ритонавир 533/133,3 mg два пъти дневно	лопинавир C _{min} ↑ 13% лопинавир C _{max} ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41% дарунавир C _{min} ↓ 55% дарунавир C _{max} ↓ 21% [‡] базирано на стойности на ненормализирани дози	
CCR5 АНТАГОНИСТИ		
Маравирук 150 mg два пъти дневно	маравирук AUC ↑ 305% маравирук C _{min} ND маравирук C _{max} ↑ 129% дарунавир, ритонавир концентрациите са в съответствие с историческите данни	Дозата маравирук трябва да е 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с потенциран PREZISTA.
α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения, се очаква PREZISTA да повиши плазмените концентрации на алфузозин. (CYP3A инхибиране)	Едновременното приложение на потенциран PREZISTA и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНЕСТЕТИЦИ		
Алфентанил	Не е проучено. Метаболизмът на алфентанил се медира чрез CYP3A и може да бъде инхибиран от потенциран PREZISTA	Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA може да наложи понижаване на дозата на алфентанил и изисква наблюдение поради риск от продължителна или забавена респираторна депресия.
АНТИСТЕНОКАРДНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон	Не е проучено. Потенциран PREZISTA се очаква да повиши плазмените концентрации на тези антиаритмични средства. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	При едновременното приложение на тези антиаритмични средства с потенциран PREZISTA се препоръчва повишено внимание и ако е възможно, проследяване на терапевтичните концентрации.
Амиодарон Бепридил Дронедарон Ивабрадин Хинидин Ранолазин		Едновременното приложение на потенциран PREZISTA и амиодарон, бепридил, дронедарон, ивабрадин, хинидин или ранолазин са противопоказани (вж. точка 4.3).

Дигоксин 0,4 mg единична доза	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C _{min} ND дигоксин C _{max} ↑ 29% (↑ дигоксин от възможното инхибиране на P-gp)	Като се има предвид тесния терапевтичен индекс на дигоксин, се препоръчва първоначално да се предпише най-ниската му възможна доза в случай, че дигоксин се прилага на пациенти на терапия с потенциран PREZISTA. Дозата на дигоксин трябва да бъде внимателно титрирана до постигане на желания клиничен ефект и при оценка на цялостното клинично състояние на пациента.
АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	кларитромицин AUC ↑ 57% кларитромицин C _{min} ↑ 174% кларитромицин C _{max} ↑ 26% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C _{min} ↑ 1% #дарунавир C _{max} ↓ 17% концентрации на 14-ОН-кларитромицин не се долавят, когато се комбинира с PREZISTA/ритонавир (↑ кларитромицин от CYP3A инхибиране и възможно инхибиране на P-gp).	Трябва да се внимава, когато кларитромицин се комбинира с потенциран PREZISTA. При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта кларитромицин относно препоръчителната доза.
АНТИКОАГУЛАНТ/ИНХИБИТОР НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ		
Апиксабан Ривароксабан	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран PREZISTA с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите на антикоагулантите. (CYP3A и/или P-gp инхибиране)	Не се препоръчва използването на потенциран PREZISTA с директни перорални антикоагуланти (DOAC), които се метаболизират от CYP3A4 и се транспортират от P-gp, тъй като това може да доведе до повишен риск от кървене.

Дабигатран етексилат Едоксабан	дабигатран етексилат (150 mg): <u>дарунавир/ритонавир 800/100 mg</u> <u>единична доза:</u> дабигатран AUC ↑ 72% дабигатран C_{max} ↑ 64% <u>дарунавир/ритонавир 800/100 mg</u> <u>веднъж дневно:</u> дабигатран AUC ↑ 18% дабигатран C_{max} ↑ 22% <u>дарунавир/кобицистат 800/150 mg</u> <u>единична доза:</u> дабигатран AUC ↑ 164% дабигатран C_{max} ↑ 164% <u>дарунавир/кобицистат 800/150 mg</u> <u>веднъж дневно:</u> дабигатран AUC ↑ 88% дабигатран C_{max} ↑ 99%	Дарунавир/ритонавир: Трябва да се има предвид клинично наблюдение и/или намаляване на дозата на DOAC, когато DOAC, транспортиран от P-gp, но неметаболизиран от CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с PREZISTA/rtv. Дарунавир/кобицистат: Необходимо е клинично наблюдение и намаляване на дозата, когато DOAC, транспортиран от P-gp, но неметаболизиран от CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с PREZISTA/cobi.
Тикагрелор	Въз основа на теоретични съображения едновременното приложение на потенциран PREZISTA с тикагрелор може да повиши концентрациите на тикагрелор (инхибиране на CYP3A и/или на P-гликопротеин).	Съпътстващо приложение на потенциран PREZISTA с тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3)
Клопидогрел	Не е проучено. Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран PREZISTA се очаква да понижи плазмената концентрация на активния метаболит на клопидогрел, което може да намали антитромбоцитната му активност.	Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран PREZISTA не се препоръчва. Употребата на други инхибитори на тромбоцитната агрегация, които не се повлияват от CYP инхибиране или индукция (напр. прасугрел) е препоръчителна.
Варфарин	Не е проучено. Концентрациите на варфарин могат да бъдат повлияни при едновременното му приложение с потенциран PREZISTA.	Препоръчва се международното нормализирано съотношение (INR) да бъде наблюдавано, когато варфарин се комбинира с потенциран PREZISTA
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Фенобарбитал и фенитоин се очаква да понижат плазмените концентрации на дарунавир и неговия фармакоенхансер. (индуциране на CYP450 ензими)	PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с тези лекарствени продукти. Употребата на тези лекарствени продукти с PREZISTA/кобицистат е противопоказано (вж. точка 4.3).

Карбамазепин 200 mg два пъти дневно	карбамазепин AUC ↑ 45% карбамазепин C _{min} ↑ 54% карбамазепин C _{max} ↑ 43% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 15% дарунавир C _{max} ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата за PREZISTA/ритонавир. Ако има нужда от комбиниране на PREZISTA/ритонавир с карбамазепин, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциални нежелани реакции, свързани с карбамазепин. Концентрациите на карбамазепин трябва да се наблюдават и дозата му трябва да бъде титрирана за адекватен отговор. Въз основа на тези находки може да е необходимо намаляване на дозата на карбамазепин с 25% до 50% в присъствието на PREZISTA/ритонавир. Употребата на карбамазепин с PREZISTA, приложен едновременно с кобицистат е противопоказано (вж. точка 4.3).
Клоназепам	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран PREZISTA с клоназепам може да повиши концентрациите на клоназепам (инхибиране на CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран PREZISTA се прилага едновременно с клоназепам.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Пароксетин 20 mg веднъж дневно Сертралин 50 mg веднъж дневно Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C _{min} ↓ 37% пароксетин C _{max} ↓ 36% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↔ # дарунавир C _{max} ↔ сертралин AUC ↓ 49% сертралин C _{min} ↓ 49% сертралин C _{max} ↓ 44% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↓ 6% # дарунавир C _{max} ↔ За разлика от данните с PREZISTA/ритонавир, PREZISTA/кобицистат могат да повишат плазмените концентрации на тези антидепресанти (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране). Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA и тези антидепресанти може да повиши концентрацията на антидепресанта. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране)	В случай на едновременно прилагане на антидепресанти с потенциран PREZISTA, препоръчителният подход е титриране на дозата на антидепресанта, въз основа на клиничната оценка на отговора към антидепресанта. В допълнение, пациентите на стабилна доза антидепресанти, които започват лечение с потенциран PREZISTA, трябва да бъдат наблюдавани за отговора към антидепресанта. Препоръчва се клинично проследяване при съвместната употреба на потенциран PREZISTA с тези антидепресанти; възможно е да се наложи корекция на дозата на антидепресанта.

АНТИ-ДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин	Не е проучено. Въз основа на теоретични съображения, съвместното приложение на PREZISTA с кобицистат се очаква да повиши плазмените концентрации на метформин. (MATE1 инхибиране)	Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите и коригиране на дозата метформин при пациенти, които приемат PREZISTA, едновременно с кобицистат. (не се отнася за PREZISTA едновременно с ритонавир)
АНТИЕМЕТИЦИ		
Домперидон	Не е проучено.	Едновременното приложение на домперидон с потенциран PREZISTA е противопоказано.
АНТИМИКОТИЦИ		
Вориконазол	Не е проучено. Ритонавир може да понижи плазмените концентрации на вориконазол. (индуциране на CYP450 ензими) Концентрацията на вориконазол може да се повишава или понижава, когато е приложен с PREZISTA, едновременно с кобицистат. (инхибиране на CYP450 ензими)	Вориконазол не трябва да се комбинира с потенциран PREZISTA, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдае приложението му.
Флуконазол Изавуконазол Итраконазол Позаконазол	Не е проучено. Потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на антимикотиците и позаконазол, изавуконазол, итраконазол или флуконазол могат да повишат концентрацията на дарунавир. (инхибиране на CYP3A и/или на P-gp)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение. Когато е необходимо едновременно приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.
Клотримазол	Не е проучено. Съпътстващото системно приложение на клотримазол и потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на дарунавир и/или клотримазол. дарунавир AUC _{24h} ↑ 33% (основано на популяционен фармакокинетичен модел)	
АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА		
Колхицин	Не е проучено. Съпътстващата употреба на колхицин и потенциран PREZISTA може да повиши експозицията на колхицин. (CYP3A и/или P-gp инхибиране)	Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо приложение на потенциран PREZISTA. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане едновременното приложение на колхицин с потенциран PREZISTA е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).

АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА		
Артемедер/ Лумефантрин 80/480 mg, 6 дози на 0, 8, 24, 36, 48 и 60 час	артемедер AUC ↓ 16% артемедер C_{min} ↔ артемедер C_{max} ↓ 18% дихидроартемизинин AUC ↓ 18% дихидроартемизинин C_{min} ↔ дихидроартемизинин C_{max} ↓ 18% лумефантрин AUC ↑ 175% лумефантрин C_{min} ↑ 126% лумефантрин C_{max} ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C_{min} ↓ 13% дарунавир C_{max} ↔	Комбинацията на потенциран PREZISTA и артемедер/лумефантрин може да се прилага без адаптиране на дозата, но поради повишаване на експозицията на лумефантрин комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
Рифампицин Рифапентин	Не е проучено. Рифапентин и рифампицин са мощни CYP3A4 индуктори и е доказано, че предизвикват силно понижаване на концентрациите на други протеазни инхибитори, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (CYP450 ензимна индукция). При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори, приложени с ниска доза ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции с рифампицин.	Комбинирането на рифапентин с потенциран PREZISTA не се препоръчва. Комбинирането на рифампицин с потенциран PREZISTA е противопоказано (вж. точка 4.3).

Рифабутин 150 mg веднъж на два дни	рифабутин AUC^{**} ↑ 55% рифабутин C_{min}^{**} ↑ ND рифабутин C_{max}^{**} ↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир C_{min} ↑ 68% дарунавир C_{max} ↑ 39% ^{**} сбор от активните съставки на рифабутин (прекурсор + метаболита 25-<i>O</i>-дезацетил) Изпитването за лекарствени взаимодействия е показало сходни дневни системни експозиции на рифабутин, приложен самостоятелно в доза 300 mg веднъж дневно и приложен в комбинация с PREZISTA/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) в доза 150 mg през ден, с около 10-кратно увеличение на дневната експозиция на активния метаболит 25-<i>O</i>-дезацетилрифабутин. Освен това AUC на сбора от активните съставки на рифабутин (изходно лекарство + метаболита 25-<i>O</i>-дезацетил) се е увеличила 1,6 пъти, докато C_{max} е останала в същите граници. Няма налични данни от сравнение с референтна доза от 150 mg веднъж дневно. (Рифабутин е индуктор и субстрат на CYP3A4. При едновременната употреба на PREZISTA и 100 mg ритонавир с рифабутин (150 mg веднъж на два дни) се наблюдава увеличение на системната експозиция на дарунавир.)	Дозата на рифабутин трябва да се намали със 75% от обичайната доза от 300 mg/дневно (т.е. рифабутин 150 mg веднъж на два дни), а проследяването на нежеланите събития във връзка с употребата на рифабутин трябва да се засили при пациенти, приемащи комбинацията с PREZISTA, съвместно с ритонавир. В случай на проблеми с безопасността трябва да се обмисли допълнително увеличаване на дозовия интервал на рифабутин и/или проследяване на нивата на рифабутин. Трябва да се вземат предвид официалните насоки за подходящо лечение на туберкулоза при пациенти с HIV инфекция. Предвид профила на безопасност на PREZISTA/ритонавир това увеличение на експозицията на дарунавир в присъствието на рифабутин не изисква промяна на дозата на PREZISTA/ритонавир. На базата на фармакокинетично моделиране, това намаляване на дозата със 75% се прилага и ако пациентите получават рифабутин в дози, различни от 300 mg дневно. Едновременното приложение на PREZISTA, заедно с кобицистат и рифабутин не се препоръчва.
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин Еверолимус Иринотекан	Не е проучено. Очаква се потенциран PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези антинеопластици. (CYP3A инхибиране)	Концентрациите на тези лекарствени продукти могат да се повишат при съвместното приложение с потенциран PREZISTA, което води до възможност за увеличаване на нежеланите събития, обикновено свързани с тези средства. Трябва да се внимава при комбинирането на всяко едно от тези антинеопластични средства с потенциран PREZISTA. Съпътстващата употреба на еверолимус или иринотекан и потенциран PREZISTA не се препоръчва.

АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ		
Кветиапин	Не е проучено. Очаква се потенциран PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (CYP3A инхибиране)	Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA и кветиапин е противопоказана, тъй като може да повиши токсичността, свързана с кветиапин. Повишената концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).
Перфеназин Рисперидон Тиоридазин Луразидон Пимозид Сертиндол	Не е проучено. Очаква се потенциран PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (CYP3A, CYP2D6 и/или P-gp инхибиране)	Може да е необходимо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти, когато се прилагат съвместно с потенциран PREZISTA. Съпътстващото приложение на потенциран PREZISTA и луразидон, пимозид или сертиндол е противопоказано (вж. точка 4.3).
β-БЛОКЕРИ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не е проучено. Очаква се потенциран PREZISTA да повиши плазмените концентрации на тези β-блокери. (CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване в случаите на съвместно приложение на потенциран PREZISTA с β-блокери. Трябва да се обмисли използването на по-ниска доза β-блокер.
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не е проучено. Потенциран PREZISTA се очаква да повиши плазмените концентрации на блокери на калциевите канали. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично наблюдение на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се комбинират с потенциран PREZISTA.

КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Кортикостероиди, метаболизирани предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон: в едно клинично изпитване, където капсули ритонавир 100 mg два пъти дневно са прилагани съвместно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, плазмените концентрации на флутиказон пропионат се увеличават значително, докато вътрешните нива на кортизола намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал – 82-89%). Могат да се очакват по-големи ефекти, когато флутиказон се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбречните жлези, са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказон. Ефектите от високата системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир все още са неизвестни. Други кортикостероиди: взаимодействието не е проучено. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с потенциран PREZISTA, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.	Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA и кортикостероиди (всички пътища на въвеждане), които се метаболизират чрез CYP3A, може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия. Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които са по-слабо зависими от CYP3A метаболизма, напр. беклометазон, особено за дългосрочна употреба.
Дексаметазон (системен)	Не е проучено. Дексаметазон може да намали плазмената концентрация на дарунавир. (CYP3A индукция)	Системният дексаметазон трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с потенциран PREZISTA.
ЕНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Бозентан	Не е проучено. Съпътстващата употреба на бозентан и потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на бозентан. Очаква се бозентан да понижи плазмената концентрация на дарунавир и/или неговия фармакоенхансер. (CYP3A индукция)	Когато се прилага съпътстващо с PREZISTA и ниска доза ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан. Не се препоръчва едновременното приложение на PREZISTA с кобицистат и бозентан.
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)		
NS3-4A протеазни инхибитори		
Елбасвир/гразопревир	Потенциран PREZISTA може да повиши експозицията на гразопревир. (CYP3A и OATP1B инхибиране)	Съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA и елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).
Глекапревир/пибрентазвир	Въз основа на теоретични съображения потенциран PREZISTA може да повиши експозицията на глекапревир и пибрентазвир. (P-gp, BCRP и/или OATP1B1/3 инхибиране)	Не се препоръчва едновременно прилагане на потенциран PREZISTA с глекапревир/пибрентазвир.

РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено. Жълтият кантарион се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир или неговия фармакоенхансер. (CYP450 индукция)	Потенциран PREZISTA не трябва да се използва съпътстващо с продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се спре и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Експозицията на дарунавир (също и на ритонавир) може да се увеличи при спирането на жълтия кантарион. Индуциращият ефект може да продължи поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.
HMG СО-А РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Ловастатин Симвастатин	Не е проучено. Очаква се ловастатин и симвастатин да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат заедно с потенциран PREZISTA. (CYP3A инхибиране)	Повишените плазмени концентрации на ловастатин или симвастатин може да причинят миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно, не се препоръчва съпътстваща употреба на потенциран PREZISTA с ловастатин и симвастатин (вж. точка 4.3).
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↑ 3-4 пъти аторвастатин C _{min} ↑ ≈5,5-10 пъти аторвастатин C _{max} ↑ ≈2 пъти # дарунавир/ритонавир аторвастатин AUC ↑ 290% ^Ω аторвастатин C _{max} ↑ 319% ^Ω аторвастатин C _{min} ND ^Ω ^Ω с дарунавир /кобицистат 800/150 mg	Когато е желателно да се приложат аторвастатин и потенциран PREZISTA се препоръчва да се започне с доза на аторвастатина от 10 mg веднъж дневно. Едно постепенно увеличение на дозата аторвастатин може да бъде направено в зависимост от клиничния отговор.
Правастатин 40 mg единична доза	правастатин AUC ↑ 81% [¶] правастатин C _{min} ND правастатин C _{max} ↑ 63% [¶] до петкратно увеличение е наблюдавано в ограничена подгрупа от пациенти	Когато е необходимо приложение на правастатин и потенциран PREZISTA се препоръчва започване с най-ниската възможна доза правастатин и след това титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
Розувастатин 10 mg веднъж дневно	розувастатин AUC ↑ 48% розувастатин C _{max} ↑ 144% въз основа на публикувани данни с дарунавир/ритонавир розувастатин AUC ↑ 93% [§] розувастатин C _{max} ↑ 277% [§] розувастатин C _{min} ND [§] [§] с дарунавир /кобицистат 800/150 mg	Когато е необходимо приложение на розувастатин и потенциран PREZISTA се препоръчва започване с най-ниската възможна доза розувастатин и след това титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
ДРУГИ ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА		
Ломитапид	Въз основа на теоретични съображения се очаква потенциран PREZISTA да повиши експозицията на ломитапид при едновременно приложение. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3)

H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	Потенциран PREZISTA може да се прилага в комбинация с H ₂ -рецепторни антагонисти без коригиране на дозата.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Не е проучено. Експозицията на тези имуносупресори ще се увеличи при едновременното им приложение с потенциален PREZISTA. (CYP3A инхибиране)	В случай на комбинирано приложение трябва да бъде провеждано терапевтично мониториране нивата на имуносупресора. Не се препоръчва съпътстващо приложение на потенциален PREZISTA и еверолимус.
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Не е проучено. Съпътстващата употреба на салметерол и потенциален дарунавир може да повиши плазмената концентрация на салметерол.	Съпътстващата употреба на салметерол и потенциален PREZISTA не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечносъдови нежелани реакции със салметерол, включително удължаване на QT-интервала, палпитации и синусова тахикардия.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ/ ЛЕЧЕНИЕ НА ОПИОИДНА ЗАВИСИМОСТ		
Метадон индивидуални дози, вариращи от 55 mg до 150 mg веднъж дневно	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 15% R(-) метадон C _{max} ↓ 24% PREZISTA/кобицистат могат да повишат плазмените концентрации на метадон (виж КХП за кобицистат).	Когато се започва едновременно прилагане с потенциален PREZISTA, не се изисква адаптиране на дозата на метадон. Все пак може да е необходима корекция на дозата метадон, когато се прилага съпътстващо за по-дълъг период от време, поради индукция на метаболизма от ритонавир. Затова се препоръчва клинично проследяване, тъй като поддържащото лечение при някои пациенти може да изисква корекция.
Бупренорфин/налоксон 8/2 mg–16/4 mg веднъж дневно	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C _{min} ↔ бупренорфин C _{max} ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46% норбупренорфин C _{min} ↑ 71% норбупренорфин C _{max} ↑ 36% налоксон AUC ↔ налоксон C _{min} ND налоксон C _{max} ↔	Клинично значимо увеличение на фармакокинетичните параметри на норбупренорфина не е установено. Може да не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин, когато се започва едновременно прилагане с потенциален PREZISTA, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.
Фентанил Оксикодон Трамадол	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че потенциален PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на тези аналгетици. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциален PREZISTA се прилага едновременно с тези аналгетици.

ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Дроспиренон Етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg веднъж дневно) Етинилестрадиол Норетиндрон 35 µg/1 mg веднъж дневно	дроспиренон AUC ↑ 58%[€] дроспиренон C_{min} ND[€] дроспиренон C_{max} ↑ 15%[€] етинилестрадиол AUC ↓ 30%[€] етинилестрадиол C_{min} ND[€] етинилестрадиол C_{max} ↓ 14%[€] [€] с дарунавир /кобицистат етинилестрадиол AUC ↓ 44%^β етинилестрадиол C_{min} ↓ 62%^β етинилестрадиол C_{max} ↓ 32%^β норетиндрон AUC ↓ 14%^β норетиндрон C_{min} ↓ 30%^β норетиндрон C_{max} ↔^β ^β с дарунавир/ритонавир	Когато PREZISTA се прилага едновременно с продукти, съдържащи дроспиренон, се препоръчва клинично проследяване поради възможност за хиперкалиемия. Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато естроген-базирани контрацептиви се прилагат едновременно с потенциран PREZISTA. Пациентите, които използват естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично наблюдавани за признаци на естрогенен дефицит.
ОПИОИДНИ АНТАГОНИСТИ		
Налоксегол	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран PREZISTA и налоксегол е противопоказано.
ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ, ИНХИБИТОРИ НА ТИП 5 (PDE-5)		
За лечение на еректилна дисфункция Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В едно изпитване за лекарствени взаимодействия[#], е наблюдавана сравнима системна експозиция на силденафил при единичен прием на 100 mg силденафил, самостоятелно или при единичен прием на 25 mg силденафил, прилаган съвместно с PREZISTA и ниска доза ритонавир.	Комбинацията на аванафил и потенциран PREZISTA е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на други инхибитори на PDE5 за лечение на еректилна дисфункция с потенциран PREZISTA трябва да става с повишено внимание. Ако има показания за съпътстващата употреба на потенциран PREZISTA със силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 10 mg за 72 часа.

За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил	Не е проучено. Съпътстващата употреба на силденафил или тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония с потенциран PREZISTA може да повиши плазмените концентрации на силденафил и тадалафил. (CYP3A инхибиране)	Не е установена безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложена едновременно с потенциран PREZISTA. Съществува повишена възможност за нежелани реакции, свързани със силденафил (включително зрителни смущения, хипотония, удължена ерекция и синкоп). Следователно, едновременната употреба на потенциран PREZISTA и силденафил използван за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременно прилагане на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с потенциран PREZISTA не се препоръчва.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол 20 mg веднъж дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	Потенциран PREZISTA може да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа без адаптиране на дозата.
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ		
Буспирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Мидазолам (парентерален) Золпидем	Не е проучено. Седативни средства/хипнотици екстензивно се метаболизират от CYP3A. Едновременното приложение с потенциран PREZISTA може да причини значително повишение на концентрацията на тези лекарствени продукти. Едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с потенциран PREZISTA, може да причини значително повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Данните от едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможност за 3-4кратно повишение на плазмените нива на мидазолам.	Препоръчва се клинично наблюдение, когато се прилага потенциран PREZISTA едновременно с тези седативни средства/хипнотици, като трябва да се обмисли по-ниска доза за седативните средства/хипнотиците. Ако потенциран PREZISTA се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или такъв тип отделение, което осигурява непосредствено клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение, в случай на респираторна депресия и/или продължително седиране. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам. Приложението на потенциран PREZISTA с триазолам или перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3)
ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЕЯКУЛАЦИЯ		
Дапоксетин	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран PREZISTA с дапоксетин е противопоказано.

УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА		
Фезотеродин Солифенацин	Не е проучено.	Да се прилага с повишено внимание. Да се проследява за нежелани реакции по отношение на фезотеродин и солифенацин. Може да е необходимо понижаване на дозата на фезотеродин и солифенацин.

Проучванията са проведени с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните или с различна схема на дозиране (вж. точка 4.2 Дозировка).

† Ефикасността и безопасността при употребата на PREZISTA със 100 mg ритонавир и друг HIV PI (напр. (фоз)ампренавир и типранавир) не са установени при пациенти с HIV. Във връзка с настоящите указания за лечение, двойна терапия с протеазни инхибитори по принцип не се препоръчва.

‡ Проучването е проведено с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По правило когато се взема решение за използване на антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни жени и впоследствие за намаляване на риска от предаване на HIV по вертикален път на новороденото, трябва да се вземат под внимание данните от проучванията с животни, както и клиничният опит при бременни жени.

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания с дарунавир при бременни жени след раждането. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

PREZISTA, приложен съвместно с ниска доза ритонавир, трябва да се използва по време на бременност единствено, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точка 5.2), което може да бъде свързано с повишен риск от неуспех на лечението и повишен риск от предаване на HIV на детето. Лечение с PREZISTA/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с PREZISTA/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

Не е известно дали дарунавир се екскретира в кърмата. Проучвания при плъхове показват, че дарунавир се екскретира в млякото и при високи нива (1 000 mg/kg дневно) води до токсичност в потомството.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат PREZISTA.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на дарунавир върху фертилитета при хора. При прилагане на дарунавир при плъхове не се наблюдава ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

PREZISTA в комбинация с кобицистат или ритонавир не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при някои пациенти, чиито лечебни схеми включват PREZISTA, прилаган съвместно с кобицистат или ниска доза

ритонавир, се съобщава за замаяност и това трябва да се има предвид, когато се обсъжда способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В хода на програмата за клинично разработване (N=2 613 лекувани досега пациенти, които са започнали терапия с PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно), при 51,3% от пациентите се появява минимум една нежелана реакция. Общата средна продължителност на лечението е 95,3 седмици. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в клинични проучвания и спонтанни съобщения са диария, гадене, обрив, главоболие и повръщане. Най-често наблюдаваните сериозни реакции са остра бъбречна недостатъчност, инфаркт на миокарда, възпалителен синдром при имунно възстановяване, тромбоцитопения, остеонекроза, диария, хепатит и пирексия.

В анализ на седмица 96 профилът на безопасност на PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, прилагани при нелекувани досега пациенти, е подобен на този, който се наблюдава при PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, прилагани при вече лекувани пациенти, с изключение на гаденето, което се наблюдава по-често при нелекувани досега пациенти. Гаденето преминава с лека интензивност. В анализ на седмица 192 при нелекувани досега пациенти, при които средната продължителност на лечението с PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно е 162,5 седмици, не са установени нови данни за безопасността.

По време на фаза III клинично изпитване GS-US-216-130 с дарунавир/кобицистат (N=313 нелекувани и лекувани пациенти), 66,5% от пациентите са получили поне една нежелана реакция. Средната продължителност на лечението е била 58,4 седмици. Най-честите нежелани реакции са диария (28%), гадене (23%) и обрив (16%). Сериозни нежелани реакции са захарен диабет, (лекарствена) свръхчувствителност, възпалителен синдром при имунно възстановяване, обрив и повръщане.

За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органни класове (SOC) и категория по честота. Във всяка категория по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции, наблюдавани с дарунавир/ритонавир в клинични изпитвания и в постмаркетинговия период

MedDRA системо-органен клас Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Инфекции и инфестации</i>	
нечести	херпес симплекс
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
нечести	тромбоцитопения, неутропения, анемия, левкопения
редки	повишаване на броя на еозинофилите
<i>Нарушения на имунната система</i>	
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване, (лекарствена) свръхчувствителност

<i>Нарушения на ендокринната система</i>	
нечести	хипотиреоидизъм, повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон в кръвта
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия
нечести	подагра, анорексия, понижен апетит, намаляване на телесното тегло, увеличаване на телесното тегло, хипергликемия, резистентност към инсулин, намаляване на липопротеините с висока плътност, повишен апетит, полидипсия, повишаване на лактат дехидрогеназата в кръвта
<i>Психични нарушения</i>	
чести	безсъние
нечести	депресия, дезориентация, тревожност, нарушение на съня, необичайни сънища, кошмари, намалено либидо
редки	състояние на обърканост, променливо настроение, безпокойство
<i>Нарушения на нервната система</i>	
чести	главоболие, периферна невропатия, замаяност
нечести	летаргия, парестезия, хипоестезия, промяна на вкуса, нарушение на вниманието, увреждане на паметта, сънливост
редки	синкоп, конвулсии, загуба на вкуса, нарушаване на фазите на съня
<i>Нарушения на очите</i>	
нечести	конюнктивална хиперемия, сухи очи
редки	нарушение на зрението
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
нечести	световъртеж
<i>Сърдечни нарушения</i>	
нечести	инфаркт на миокарда, ангина пекторис, удължен QT-интервал на електрокардиограмата, тахикардия
редки	остър инфаркт на миокарда, синусова брадикардия, палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	хипертония, зачервяване на лицето
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
нечести	диспнея, кашлица, епистаксис, раздразнено гърло
редки	ринорея
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	диария
чести	повръщане, гадене, болка в корема, повишаване на нивото на амилазата в кръвта, диспепсия, раздуване на корема, флатуленция

нечести	панкреатит, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, афтозен стоматит, повдигане, сухота в устата, коремен дискомфорт, запек, повишаване на липазата, оригване, нарушена чувствителност на устата
редки	стоматит, хематемеза, хейлит, сухи устни, обложен език
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
чести	повишена аланин-аминотрансфераза
нечести	хепатит, цитолитичен хепатит, хепатална стеатоза, хепатомегалия, повишена трансаминаза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
чести	обрив (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен и пруритичен обрив), пруритус
нечести	ангиоедем, генерализиран обрив, алергичен дерматит, уртикария, екзема, еритема, хиперхидроза, нощно изпотяване, алоpecia, акне, суха кожа, пигментация на ноктите
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, дерматит, себореен дерматит, кожни лезии, ксеродерма
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	миалгия, остеонекроза, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в ставите, болки в крайниците, остеопороза, повишена креатин-фосфокиназа в кръвта
редки	мускулно-скелетна скованост, артрит, скованост на ставите
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
нечести	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, полакиурия
редки	намален бъбречен креатининов клирънс
редки	кристална нефропатия [§]
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	астения, умора
нечести	пирексия, болка в гърдите, периферен едем, неразположение, топли вълни, раздразнителност, болка
редки	студени тръпки, неестествено усещане, ксероза

§ нежелана реакция, установена в постмаркетингови условия. Според указанията относно кратката характеристика на продукта (издание 2, м. септември 2009 г.) честотата на тази нежелана реакция в постмаркетингови условия е определена с използване на „Правилото на 3“.

Нежелани реакции, наблюдавани с дарунавир/кобицистат при възрастни пациенти

MedDRA системно-органен клас Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	
чести	(лекарствена) свръхчувствителност
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	анорексия, захарен диабет, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хиперлипидемия
<i>Психични нарушения</i>	
чести	необичайни сънища
<i>Нарушения на нервната система</i>	
много чести	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	диария, гадене
чести	повръщане, коремна болка, подуване на корема, диспепсия, метеоризъм, повишаване на панкреасните ензими
нечести	остър панкреатит
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
чести	повишаване на чернодробните ензими
нечести	хепатит*, цитолитичен хепатит*
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
много чести	обрив, (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен, пруритичен обрив, генерализиран обрив и алергичен дерматит)
чести	ангиоедем, пруритус, уртикария
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson*
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза*, остра генерализирана екзантематозна пустулоза*
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
чести	миалгия
нечести	остеонекроза*
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
редки	кристална нефропатия§
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	гинекомастия*
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	умора
нечести	астения

<i>Изследвания</i>	
чести	повишен креатинин в кръвта

- * тези нежелани лекарствени реакции не са съобщени при клинични проучвания с дарунавир/кобицистат, но са отбелязани при лечение с дарунавир/ритонавир и могат да се очакват и при дарунавир/кобицистат.
- § нежелана реакция, установена в постмаркетингови условия. Според указанията относно кратката характеристика на продукта (издание 2, м. септември 2009 г.) честотата на тази нежелана реакция в постмаркетингови условия е определена с използване на „Правилото на 3“.

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

В проведените клинични проучвания обривите са предимно леки до умерени, често се появяват през първите 4 седмици от лечението и изчезват с продължаване приема на лекарството. За случаи на тежки кожни реакции вижте предупрежденията в точка 4.4. В клинично изпитване с едно рамо, изследващо дуранавир 800 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно и други антиретровирусни средства, 2,2% от пациентите са прекъснали лечението поради обрив.

По време на програмата за клинично разработване на ралтегравир, прилаган при лекувани досега пациенти, независимо от причинно-следствената връзка, обриви се наблюдават по-често при терапевтични схеми, съдържащи PREZISTA/ритонавир + ралтегравир, в сравнение със съдържащите PREZISTA/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без PREZISTA/ритонавир. Обриви, считани от изследователя за свързани с лекарството, настъпват с подобна честота. Експозиционно-коригираната честота на обривите (при всички причинно-следствени връзки) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а свързаната с лекарството честота на обривите е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Обривите, наблюдавани в клинични проучвания, са леки до умерени по тежест и не водят до прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система

Увеличена креатин фосфокиназа (СРК), миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза се съобщават при употребата на протеазни инхибитори, особено в комбинация с NRTI.

Съобщени са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължително приложение на CART. Честотата на тези случаи е неизвестна (вж. точка 4.4).

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При пациенти, инфектирани с вируса на HIV, с тежка имунна недостатъчност, в момента на започване на CART, може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Кървене при пациенти с хемофилия

Има съобщения за увеличено спонтанно кървене при пациенти, страдащи от хемофилия, които получават антиретровирусни протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Оценката на безопасността на PREZISTA с ритонавир при педиатрични пациенти е направена на базата на 48-седмичен анализ на данните за безопасност от три Фаза II изпитвания. Оценени са следните популации пациенти (вж. точка 5.1):

- 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 6 до 17 години и с минимално тегло 20 kg, които са приемали PREZISTA таблетки с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.
- 21 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 3 до < 6 години и телесно тегло между 10 и < 20 kg (16 участници с тегло от 15 kg до 20 kg), които са приемали PREZISTA перорална суспензия с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.
- 12 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до 17 години и с минимално тегло 40 kg, които са получавали PREZISTA таблетки с ниска доза ритонавир веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

Като цяло профилът на безопасност при тези педиатрични пациенти е подобен на профила, наблюдаван при популацията от възрастни.

Оценката на безопасността на PREZISTA с кобицистат при педиатрични пациенти е извършена при юноши на възраст от 12 до под 18 години с минимално тегло 40 kg в клиничното изпитване GS-US-216-0128 (лекувани преди това, с вирусна супресия, N=7). Анализите на безопасността в това проучване при юноши не установяват нови проблеми с безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на дарунавир и кобицистат при възрастни.

Други специални популации

Пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В и/или вируса на хепатит С

От 1 968 лекувани преди това пациенти, получаващи PREZISTA, прилаган съвместно с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, 236 са били инфектирани едновременно и с хепатит В или С. При инфектираните и с хепатит пациенти има по-голяма вероятност за повишаване на чернодробните трансаминази в началото и по време на лечението, отколкото при пациентите без хроничен вирусен хепатит (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът от остро предозиране с PREZISTA, прилаган съвместно с кобицистат или ниска доза ритонавир, при човека е ограничен. Единични дози до 3 200 mg дарунавир под формата на перорален разтвор самостоятелно и до 1 600 mg дарунавир под форма на таблетки в комбинация с ритонавир, са прилагани на здрави доброволци без появата на неблагоприятни симптоматични ефекти.

Няма специфичен антидот при предозиране с PREZISTA. Лечението на предозиране с PREZISTA се състои от общи поддържащи мерки, включително контрол на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Тъй като дарунавир се свързва във висока степен с протеини, е малко вероятно диализата да бъде от полза за значително отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE10.

Механизъм на действие

Дарунавир представлява инхибитор на димеризацията и на каталитичната активност на HIV-1 протеазата (K_D от $4,5 \times 10^{-12} M$). Той селективно инхибира деленето на HIV-кодираните Gag-Pol полипротеини в инфектираните с вируса клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели инфекциозни вирусни частици.

In vitro антивирусна активност

Дарунавир показва активност срещу лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 и лабораторни щамове на HIV-2 при остро инфектирани Т-клетъчни линии, човешки периферни мононуклеарни клетки и човешки моноцити/макрофаги при стойности на средната ефективна концентрация (EC_{50}) от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк спектър от HIV-1 група М (А, В, С, D, Е, F, G) и група О-първични изолати, при стойности на EC_{50} от < 0,1 до 4,3 nM.

Тези стойности на EC_{50} са доста под 50% от концентрациите за клетъчна токсичност в диапазона от 87 μM до > 100 μM .

Резистентност

In vitro селекцията на резистентни към дарунавир вируси от изходния HIV-1 тип е продължителна (> 3 години). Селектираните вируси не могат да се развиват в присъствието на дарунавир при концентрации над 400 nM. Вирусите, селектирани в тези условия и показващи намалена чувствителност към дарунавир (от 23 до 50 пъти), имат 2 до 4 аминокиселинни замествания в протеазния ген. Намалената чувствителност към дарунавир при новопоявилите се вируси при селекцията не може да се обясни с появата на тези протеазни мутации.

Данните от клинични изпитвания при пациенти, преминали ART (изпитване *TITAN* и сборен анализ на проучвания *POWER* 1, 2 и 3 и *DUET* 1 и 2), показват, че вирусологичният отговор към PREZISTA, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, намалява, когато на изходно ниво присъстват три или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V) или когато тези мутации се развият по време на лечението.

Увеличението на изходната многократна промяна (fold change, FC) на дарунавир в EC_{50} е свързано с намаляването на вирусологичния отговор. Определени са долна и горна клинична прагова стойност – 10 и 40. Изолатите с изходна $FC \leq 10$ са чувствителни, изолатите с $FC > 10$ -40 са с намалена чувствителност, а изолатите с $FC > 40$ са резистентни (вж. Клинични резултати).

Вируси, изолирани от пациенти на PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно с вирусологичен неуспех, получили ребаунд, които са били чувствителни към типранавир на изходно ниво, в голяма част от случаите са останали чувствителни към него и след лечението.

Най-ниските степени на развитие на резистентен HIV вирус се наблюдават при пациенти, на които досега не е прилагана ART и които за първи път се лекуват с дарунавир в комбинация с друга ART.

В таблицата по-долу са показани развитието на HIV-1 протеазни мутации и загубата на чувствителност към протеазни инхибитори (PI) в случаите на вирусологичен неуспех като краен резултат в проучвания *ARTEMIS*, *ODIN* и *TITAN*.

	ARTEMIS Седмица 192	ODIN Седмица 48		TITAN Седмица 48
	PREZISTA/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	PREZISTA/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=294	PREZISTA/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=296	PREZISTA/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=298
Общ брой случаи на вирусологичен неуспех ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Пациенти с ребаунд	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Пациенти без супресия	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен генотип изходно ниво/крайна точка, развили мутации ^b като крайна точка, n/N				
Основни (главни) мутации, свързани с протеазните инхибитори	0/43	1/60	0/42	6/28
Мутации, свързани с резистентност към протеазни инхибитори	4/43	7/60	4/42	10/28
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен фенотип изходно ниво/крайна точка, проявили загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като крайна точка в сравнение с изходно ниво, n/N				
Протеазен инхибитор				
дарунавир	0/39	1/58	0/41	3/26
ампренавир	0/39	1/58	0/40	0/22
атазанавир	0/39	2/56	0/40	0/22
индинавир	0/39	2/57	0/40	1/24
лопинавир	0/39	1/58	0/40	0/23
саквинавир	0/39	0/56	0/40	0/22
типранавир	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Цензуриран алгоритъм TLOVR (време на загуба на вирусологичен отговор) без вирусологичен неуспех на базата на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, с изключение на TITAN (HIV-1 РНК < 400 копия/ml)

^b Списъци на IAS-USA

Наблюдава се ниска степен на развитие на устойчив HIV-1 вирус при пациенти, нелекувани с ART, които се лекуват за първи път с дарунавир/кобицистат, веднъж дневно, в комбинация с други ART и при пациенти, лекувани с ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир, получаващи дарунавир/кобицистат в комбинация с други ART. В таблицата по-долу са показани развитието на HIV-1 протеазни мутации и загубата на чувствителност към протеазни инхибитори в случаите на вирусологичен неуспех като крайна точка в изпитване GS-US-216-130.

	GS-US-216-0130 Седмица 48	
	Нелекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N=295	Лекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N=18
Брой пациенти с вирусологичен неуспех ^a и с генотипни данни за развити мутации ^b като крайна точка, n/N		
Основни (главни) PI мутации	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7

Брой пациенти с вирусологичен неуспех ^a и фенотипни данни, показващи резистентност към PI като крайна точка ^c , n/N		
HIV PI		
дарунавир	0/8	0/7
ампренавир	0/8	0/7
атазанавир	0/8	0/7
индинавир	0/8	0/7
лопинавир	0/8	0/7
саквинавир	0/8	0/7
типранавир	0/8	0/7

^a Вирусологичен неуспех дефиниран като: несупресирани, потвърдено чрез намаление на HIV 1 РНК < 1 log₁₀ в сравнение с изходно ниво и ≥ 50 копия/ml на седмица 8; ребаунд: HIV 1 РНК < 50 копия/ml последвано от потвърдени HIV 1 РНК ≥ 400 копия/ml или потвърдено > 1 log₁₀ HIV 1 РНК повишение спрямо надира; прекратяване на лечението с HIV 1 РНК ≥ 400 копия/ml на последната визита.

^b IAS-USA списъци

^c При GS-US216-130 фенотипа на изходно ниво не е наличен

Кръстосана резистентност

FC на дарунавир е по-малка от 10 на 90% от 3 309-те клинични изолата, резистентни към ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и/или типранавир, което показва, че вирусите, резистентни към повечето протеазни инхибитори остават чувствителни към дарунавир.

При неуспех от вирусологичното лечение в изпитването *ARTEMIS* не е наблюдавана кръстосана резистентност с друг протеазен инхибитор.

При неуспех от вирусологичното лечение в изпитването GS-US-216-130 не е наблюдавана кръстосана резистентност с други HIV протеазни инхибитори.

Клинични данни

Фармакокинетичният потенциращ ефект на кобицистат върху дарунавир е оценен във фаза I проучване при здрави индивиди, подложени на лечение с дарунавир 800 mg в комбинация с кобицистат 150 mg или ритонавир 100 mg веднъж дневно. Фармакокинетичните параметри на дарунавир в стационарно състояние са съпоставими, когато са потенцирани с кобицистат в сравнение с ритонавир. За информация относно кобицистат се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Възрастни пациенти

Ефикасност на дарунавир 800 mg веднъж дневно, прилаган съвместно със 150 mg кобицистат веднъж дневно при пациенти, на които не е прилагана ART и пациенти, лекувани с ART

GS-US-216-130 е фаза III проучване с едно рамо, отворено, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир с кобицистат при 313 HIV-1 инфектирани възрастни пациенти (295 без предшестващо лечение и 18 с предшестващо лечение). Тези пациенти са получили дарунавир 800 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно с избрана от изследователя основна схема, която се състои от 2 активни NRTI.

HIV-1 инфектирани пациенти, които отговарят на критериите за включване в това изпитване с генотип при скрининг, който не показва никакви мутации, свързани с резистентност към дарунавир и плазмено ниво на HIV-1 РНК $\geq 1\,000$ копия/ml. Таблицата по-долу показва данните за ефикасността от анализ на седмица 48 от проучване GS-US-216-130.

	GS-US-216-0130		
Резултати на седмица 48	Нелекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N=295	Лекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N=18	Всички дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N=313
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
средна промяна на HIV-1 РНК спрямо изходните стойности (log ₁₀ копия/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ^b	+174	+102	+170

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

Ефикасност на PREZISTA 800 mg веднъж дневно, прилаган съвместно със 100 mg ритонавир веднъж дневно при пациенти, на които не е прилагана ART

Доказателствата за ефикасност на PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно се основават на анализ на данните на седмица 192 от рандомизирано, контролирано, открито Фаза III изпитване ARTEMIS при пациенти, на които не е прилагана ART, инфектирани с HIV-1, сравняващи PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с лопинавир/ритонавир 800/200 mg дневно (прилагани в режим два пъти дневно или веднъж дневно). И при двете рамена е използвана фиксирана основна схема, съставена от тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно и емтрицитабин 200 mg веднъж дневно.

В таблицата по-долу са изложени данни за ефикасността на седмици 48 и 96 от изпитването ARTEMIS:

ARTEMIS						
	Седмица 48 ^a			Седмица 96 ^b		
Резултати	PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	Лопинавир/ритонавир 800/200 mg дневно N=346	Разлика в лечението (95% CI от разликата)	PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	Лопинавир/ритонавир 800/200 mg дневно N=346	Разлика в лечението (95% CI от разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^c Всички пациенти	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
С изходно ниво на HIV-РНК < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
С изходно ниво на HIV-РНК $\geq 100\,000$	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
С изходен брой на CD4+ клетки < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d

С изходен брой на CD4+ клетки ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
медиана на промяна в броя на CD4+ клетки спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Данни, базирани на анализи на седмица 48

^b Данни, базирани на анализи на седмица 96

^c Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^d Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

^e При незавършване се отбелязва неуспех: пациентите, които са прекъснали по-рано се отбелязват с промяна, равна на 0

Не по-малка ефективност на вирусологичния отговор към лечението с PREZISTA/ритонавир, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml е демонстрирана (в предварително определената граница от 12% не по-малка ефективност) и в двете популации – „планирани за лечение” (Intent-To-Treat, ITT) и „по протокол” (On Protocol, OP) при анализа на седмица 48. Тези резултати се потвърждават и с анализа на данните на седмица 96 от лечението в изпитване ARTEMIS. Те са запазили до седмица 192 от лечението в изпитване ARTEMIS.

Ефикасност на PREZISTA 800 mg веднъж дневно, прилаган едновременно със 100 mg ритонавир веднъж дневно при пациенти, които са лекувани преди това с ART

ODIN е Фаза III, рандомизирано, открито проучване, сравняващо PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно при HIV-1 инфектирани пациенти, преминали ART, чиито резултати от скрининг теста за генотипна резистентност не сочат мутации, свързани с резистентност към дарунавир (т.е. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) и скринингово ниво на HIV-1 РНК > 1 000 копия/ml. Анализът на ефикасността е направен въз основа на данните на седмица 48 от лечението (вж. таблицата по-долу). И при двете рамена е използван OBR ≥ 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI).

ODIN			
Резултати	PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно + OBR N=294	PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно + OBR N=296	Разлика в лечението (95% CI за разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
С изходно ниво на HIV-1 РНК (копия/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)
С изходен брой на CD4+ клетки (x10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
С HIV-1 субтип			
Тип В	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Тип АЕ	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Тип С	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Друг ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ($\times 10^6/l$) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)
--	-----	-----	---------------------------

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

^c Субтипове A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF и CRF06_CPX

^d Разлика в средните стойности

^e Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

На седмица 48 от лечението с PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно не е демонстрирано превъзходство на вирусологичния отговор, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml (в предварително определена 12% граница за липса на превъзходство) в сравнение с двете популации на лечение с PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно – ITT и OP.

PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно при пациенти, преминали ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК $\geq 100\,000$ копия/ml или брой на CD4+ клетки < 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точки 4.2 и 4.4). Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от B.

Педиатрични пациенти

Педиатрични пациенти, които не са лекувани с ART на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg)

DIONE е открито, Фаза II проучване, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на PREZISTA с ниска доза ритонавир при 12 HIV-1 инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg, които не са лекувани с ART. Тези пациенти са получавали PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства. Вирусологичният отговор е дефиниран като намаляване на вирусния товар на плазмената HIV-1 РНК с поне 1,0 log₁₀ спрямо изходните стойности.

DIONE	
Резултати на седмица 48	PREZISTA/ритонавир N=12
HIV-1 RNA < 50 копия/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ процентна промяна спрямо изходните стойности	14
CD4+ средна промяна в броя на клетките спрямо изходните стойности ^b	221
$\geq 1,0 \log_{10}$ намаляване в плазмения вирусен товар спрямо изходните стойности	100%

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма.

^b Участник, незавършил изпитването, се счита за случай на вирусологичен неуспех: на пациентите, прекратили участието си преди края на изпитването, се приписва промяна, равна на 0

В открито клинично изпитване фаза II/III GS-US-216-0128 ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на дарунавир 800 mg и кобицистат 150 mg (прилагани като отделни таблетки) и най-малко 2 NRTI са оценени при 7 инфектирани с HIV-1, лекувани преди това, с вирусна супресия юноши с минимално тегло 40 kg. Пациентите са на стабилна антиретровирусна схема (в продължение на най-малко 3 месеца), състояща се от дарунавир, прилаган с ритонавир в комбинация с 2 NRTI. Те са преминали от ритонавир към кобицистат 150 mg веднъж дневно и са продължили с дарунавир (N=7) и 2 NRTI.

Вирусологичен резултат при лекувани с ART, с вирусна супресия юноши в седмица 48	
GS-US-216-0128	
Резултати в Седмица 48	Дарунавир/кобицистат + най-малко 2 NRTI (N=7)
HIV-1 RNA < 50 копия/ml според FDA Snapshot Approach	85,7% (6)
CD4+ процентна промяна на медианата спрямо изходните стойности ^a	-6,1%
CD4+ брой на клетки: промяна на медианата спрямо изходните стойности ^a	-342 клетки/mm ³

^a Няма приписана стойност (наблюдавани данни).

За допълнителни клинични резултати от проучвания при възрастни и педиатрични пациенти, преминали ART, направете справка с Кратката характеристика на продукта PREZISTA 75 mg, 150 mg или 600 mg таблетки и 100 mg/ml перорална суспензия.

Бременност и след раждане

Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно) в комбинация с основен режим, са оценени в клинично проучване при 36 бременни жени (18 във всяко рамо) по време на втория и третия триместър и след раждането. Вирусологичният отговор е запазен през целия период на проучването в двете рамена. Няма настъпило предаване от майка на дете, при децата, родени от 31 пациентки, които са останали на антиретровирусното лечение до раждането. Няма нови клинично значими находки за безопасността в сравнение с познатия профил на безопасност на дарунавир/ритонавир при възрастни инфектирани с HIV-1 (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат или ритонавир, са оценени при здрави възрастни доброволци и при пациенти, инфектирани с HIV-1. Експозицията на дарунавир е по-висока при пациенти, инфектирани с HIV-1, отколкото при здравите индивиди. Повишената експозиция на дарунавир при пациенти, инфектирани с HIV-1, в сравнение със здравите индивиди, може да бъде обяснена с по-високите концентрации на α_1 -кисел гликопротеин (AAG) при пациентите, инфектирани с HIV-1, което води до по-голямо свързване на дарунавир с плазмения α_1 -кисел гликопротеин и следователно до по-високи плазмени концентрации.

Дарунавир се метаболизира основно от CYP3A. Кобицистат и ритонавир инхибират CYP3A и по този начин значително увеличават плазмените концентрации на дарунавир.

За информация относно фармакокинетичните свойства на кобицистат се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Абсорбция

Дарунавир се абсорбира бързо след перорално приложение. Максималните плазмени концентрации на дарунавир в присъствието на ниска доза ритонавир като цяло се достигат в рамките на 2,5-4,0 часа.

Абсолютната бионаличност при перорално приложение на единична доза от 600 mg дарунавир, приложен самостоятелно, е приблизително 37% и се увеличава приблизително до 82% в присъствието на 100 mg ритонавир два пъти дневно. Общият ефект на фармакокинетично усилване от ритонавир е приблизително 14 пъти повишение на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация със 100 mg ритонавир два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Когато се прилага без храна, относителната бионаличност на дарунавир в присъствието на кобицистат или ниска доза ритонавир е по-ниска в сравнение с приема с храна. Следователно,

PREZISTA таблетки трябва бъде приеман с кобицистат или ритонавир и с храна. Видът на храната не се отразява на експозицията на дарунавир.

Разпределение

Дарунавир се свързва приблизително 95% с плазмените протеини. Дарунавир се свързва главно с плазмения α_1 -кисел гликопротеин (AAG).

След интравенозно приложение, обемът на разпределение на самостоятелно приложен дарунавир е $88,1 \pm 59,0$ l (средни стойности $\pm$ стандартно отклонение) и се увеличава до $131 \pm 49,9$ l (средни стойности $\pm$ стандартно отклонение) в присъствието на 100 mg ритонавир, приеман два пъти дневно.

Биотрансформация

In vitro експериментални проучвания с човешки чернодробни микrozоми (HLM) показват, че дарунавир се подлага основно на оксидативен метаболизъм. Дарунавир се метаболизира в значителна степен от чернодробната CYP-система и почти изключително от изозима CYP3A4. Едно изпитване с 14 C-дарунавир при здрави доброволци показва, че основна част от радиоактивността в плазмата след единична доза дарунавир/ритонавир 400/100 mg се дължи на основното активно вещество. Най-малко три оксидативни метаболита на дарунавир са идентифицирани при хора, като всички показват активност, която е поне 10 пъти по-малка от активността на дарунавир срещу изходната форма на HIV (див тип вирус).

Елиминиране

След приема на единична доза 14 C-дарунавир с ритонавир 400/100 mg, приблизително 79,5% и 13,9% от приложената доза 14 C-дарунавир може да бъде намерена съответно в изпражненията и урината. Непромененият дарунавир представлява около 41,2% и 7,7% от приложената доза съответно в изпражненията и урината. Терминалният елиминационен полуживот на дарунавир е приблизително 15 часа, когато е комбиниран с ритонавир.

Клирънсът на дарунавир при интравенозно приложение, приложен самостоятелно (150 mg) и в присъствието на ниска доза ритонавир, е съответно 32,8 l/h и 5,9 l/h.

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 74 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст 6-17 години и с минимално тегло 20 kg показва, че резултатът от приложените дози PREZISTA/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 14 педиатрични пациенти, на които вече е прилагано лечение, на възраст 3 до < 6 години и с минимално тегло от 15 kg до < 20 kg показва, че приложените дози PREZISTA/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи PREZISTA/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 12 педиатрични пациенти, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg, показва че PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно води до експозиция на дарунавир сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи PREZISTA/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно. Затова същата доза веднъж дневно може да се използва и при юноши, които са получавали лечение, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM)* и с плазмено ниво на HIV-1 PHK < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6$ /l (вж. точка 4.2).

* Мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 10 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст от 3 до < 6 години и с минимално тегло от 14 до < 20 kg, показва, че дозите в зависимост от теглото водят до експозиция на дарунавир, сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи PREZISTA/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). В допълнение, фармакокинетичното моделиране и симулация на експозициите на дарунавир при педиатрични пациенти, на възраст от 3 до < 18 години потвърждават, че експозициите на дарунавир са наблюдавани в клинични проучвания и позволяват идентифицирането на дозата в зависимост от теглото при схеми на прилагане веднъж дневно на PREZISTA/ритонавир при педиатрични пациенти, с минимално тегло 15 kg, независимо дали са лекувани или не с ART, без DRV-RAM* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2).

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

Фармакокинетиката на дарунавир 800 mg, прилаган едновременно с кобицистат 150 mg при педиатрични пациенти, е проучена при 7 юноши на възраст от 12 до под 18 години с минимално тегло 40 kg в Проучване GS-US-216-0128. Средната геометрична експозиция при юношите (AUC_{τ}) е подобна за дарунавир и повишена с 19% за кобицистат в сравнение с експозицията, постигната при възрастни, получавали дарунавир 800 mg, прилаган едновременно с кобицистат 150 mg в Проучване GS-US-216-0130. Наблюдаваната разлика за кобицистат не се счита за клинично значима.

	Възрастни в Проучване GS-US-216-0130, седмица 24 (Референтна група) ^a Средно (%CV) GLSM	Юноши в Проучване GS-US-216-0128, ден 10 (Изпитвана група) ^b Средно (%CV) GLSM	Съотношение на GLSM (90% CI) (Изпитвана/референтна)
N	60 ^c	7	
Показател за DRV PK			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Показател за COBI PK			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Седмица 24 интензивни ФК данни от участници, получавали DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Ден 10 интензивни ФК данни от участници, получавали DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 за AUC_{τ} и C_{τ} .

^d Концентрацията преди приложението (0 часа) е използвана като сурогат за концентрацията след 24 часа за целите на изчисляване на AUC_{τ} и C_{τ} в Проучване GS-US-216-0128.

^e N=57 и N=5 за GLSM на C_{τ} съответно в Проучване GS-US-216-0130 и Проучване GS-US-216-0128.

Пациенти в старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ при инфектирани с HIV пациенти показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се различава значително при изследваната възрастова

група (18 до 75 години) пациенти, инфектирани с HIV (n=12, възраст ≥ 65) (вж. точка 4.4). Все пак при пациентите над 65 години са налице само ограничени данни.

Пол

Популационният фармакокинетичен анализ показва малко по-голяма експозиция на дарунавир (16,8%) при жените, инфектирани с HIV в сравнение с мъжете. Тази разлика няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Резултатите от едно проучване на масовия баланс с ^{14}C -дарунавир с ритонавир показва, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретира в урината непроменен.

Въпреки че дарунавир не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се повлиява значително при инфектирани с HIV пациенти с умерено бъбречно нарушение (CrCl между 30-60 ml/min, n=20) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Дарунавир се метаболизира и елиминира основно в черния дроб. Едно изпитване при многократно приложение на PREZISTA, прилаган съвместно с ритонавир (600/100 mg) два пъти дневно, показва, че общите плазмени концентрации на дарунавир при индивиди с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh, n=8) и умерено (Клас В по класификацията на Child-Pugh, n=8) чернодробно увреждане, са сравними с тези при здрави индивиди. Същевременно концентрациите на несвързания дарунавир са съответно приблизително 55% (Клас А по класификацията на Child-Pugh) и 100% (Клас В по класификацията на Child-Pugh) по-високи. Клиничното значение на това повишение не е известно, следователно PREZISTA трябва да се използва внимателно при такива пациенти. Ефектът на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дарунавир все още не е проучен (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Бременност и след раждане

Експозицията на общия дарунавир и ритонавир, след прием на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно и дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема като цяло е по-ниска по време на бременност в сравнение с тази след раждането. Въпреки това, за несвързания (т.е. активен) дарунавир, фармакокинетичните параметри намаляват по-слабо по време на бременност в сравнение с тези след раждането, поради повишение на несвързаната фракция на дарунавир по време на бременност в сравнение с тази след раждането.

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно $\pm$ SD)	Втори триместър на бременността (n=12)^a	Трети триместър на бременността (n=12)	След раждане (6-12 седмици) (n=12)
$C_{\max}$, ng/ml	4 668 $\pm$ 1 097	5 328 $\pm$ 1 631	6 659 $\pm$ 2 364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39 370 $\pm$ 9 597	45 880 $\pm$ 17 360	56 890 $\pm$ 26 340
$C_{\min}$, ng/ml	1 922 $\pm$ 8 25	2 661 $\pm$ 1 269	2 851 $\pm$ 2 216

^a n=11 за AUC_{12h}

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно $\pm$ SD)	Втори триместър на бременността (n=17)	Трети триместър на бременността (n=15)	След раждане (6-12 седмици) (n=16)

$C_{\max}$, ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
$C_{\min}$, ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир $C_{\max}$, AUC_{12h} и $C_{\min}$ са съответно 28%, 26% и 26% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир $C_{\max}$, AUC_{12h} и $C_{\min}$ са съответно 18%, 16% по-ниски и 2% по-високи, в сравнение с тези след раждането.

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир $C_{\max}$, AUC_{24h} и $C_{\min}$ са съответно 33%, 31% и 30% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир $C_{\max}$, AUC_{24h} и $C_{\min}$ са съответно 29%, 32% и 50% по-ниски, в сравнение с тези след раждането.

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно по време бременност води до ниска експозиция на дарунавир. При жени, приемащи дарунавир/кобицистат през втория триместър от бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир $C_{\max}$, AUC_{12h} и $C_{\min}$ са съответно 49%, 56% и 92% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир $C_{\max}$, AUC_{12h} и $C_{\min}$ са съответно 37%, 50% и 89% по-ниски в сравнение с тези след раждането. Несвързаната фракция също значително намалява, включително и понижаване на нивата на $C_{\min}$ с около 90%. Основната причина за тези ниски експозиции е съществено понижаване на експозицията на кобицистат вследствие на ензимна индукция, свързана с бременността (вж. по-долу).

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)	Втори триместър на бременността (n=7)	Трети триместър на бременността (n=6)	След раждане (6-12 седмици (n=6))
$C_{\max}$, ng/mL	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC _{24h} , ng.h/mL	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{\min}$, ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Експозицията на кобицистат е по-ниска по време на бременност, което потенциално води до по-слабо от оптималното потенциране на дарунавир. През втория триместър от бременността стойностите на кобицистат $C_{\max}$, AUC_{24h} и $C_{\min}$ са съответно 50%, 63% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането. През третия триместър от бременността стойностите на кобицистат $C_{\max}$, AUC_{24h} и $C_{\min}$ са съответно 27%, 49% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Провеждани са токсикологични проучвания при животни, подложени на експозиция до нива на клиничната експозиция на дарунавир, приложен самостоятелно при мишки, плъхове и кучета и приложен в комбинация с ритонавир при плъхове и кучета.

В токсикологични проучвания при многократно приложение при мишки, плъхове и кучета, са налице само ограничени ефекти от лечението с дарунавир. При гризачи идентифицираните прицелни органи са хемопоетичната система, кръвосъсирващата система, черния дроб и щитовидната жлеза. Наблюдава се променливо, но ограничено намаление на параметрите, свързани с червените кръвни клетки, заедно с увеличение на активираното парциално тромбопластиново време.

Наблюдават се промени в черния дроб (хепатоцитна хипертрофия, вакуолизация, повишени чернодробни ензими) и щитовидната жлеза (фоликуларна хипертрофия). При плъхове комбинацията от дарунавир с ритонавир води до малко увеличение на ефекта върху параметрите на червените кръвни клетки, черния дроб и щитовидната жлеза и увеличени случаи на островна фиброза в панкреаса (само при мъжки плъхове) в сравнение с лечение с дарунавир, прилаган самостоятелно. При кучета не се идентифицират никакви значими токсикологични находки в прицелните органи при експозиция, равни на експозицията при клиничното приложение на препоръчаната доза.

В едно изпитване, проведено при плъхове, броят на жълтите тела и имплантациите намаляват при наличието на токсичност за майката. Иначе няма никакви ефекти върху чифтосването и фертилността при лечение с дарунавир до 1 000 mg/kg/ден и нива на експозиция под ($AUC - 0,5$ пъти) тези при хора при клинично препоръчаната доза. До същите нива на дозата при плъхове и зайци, лекувани с дарунавир, приложен самостоятелно, не се наблюдава тератогенност, нито пък при мишки, лекувани в комбинация с ритонавир. Нивата на експозиция са по-ниски отколкото тези при препоръчаната клинична доза при хора. При оценка на пре- и постнаталното развитие при плъхове, дарунавир със или без ритонавир, причинява преходно намаление на повишаването на теглото на поколението преди то да бъде отбито, а също така се наблюдава леко забавяне при отварянето на очите и ушите. Дарунавир в комбинация с ритонавир причинява намаление в броя на новородените плъхове, които показват стряскащ отговор на 15-тия ден от кърменето и намаление в броя новородените плъхове, които оцеляват по време на кърменето. Тези ефекти могат да са вторични на експозицията на новородените плъхове на активното вещество чрез млякото и/или на майчината токсичност. При лечението с дарунавир, прилаган самостоятелно или в комбинация с ритонавир, не се наблюдава никакво засягане на функциите след отбиване. При млади плъхове, получаващи дарунавир до 23 – 26 ден, при някои животни се наблюдава увеличена смъртност с конвулсии. Експозицията в плазмата, черния дроб и мозъка е значително по-висока от тази при възрастни плъхове след приложение на сравними дози в mg/kg между 5 и 11 дневна възраст. След 23 ден от живота експозицията е сравнима с тази при възрастни плъхове. Повишената експозиция, изглежда поне отчасти, се дължи на незрелостта на лекарство-метаболизиращите ензими при младите животни. Не се наблюдават свързани с лечението смъртни случаи при млади плъхове, при които е приложен 1 000 mg/kg дарунавир (единичнадоза) на 26-дневна възраст или 500 mg/kg (многократна доза) от 23-дневна до 50-дневна възраст и експозицията и профилът на токсичност са сравними с наблюдаваните при възрастни плъхове.

Поради несигурност по отношение на скоростта на образуване на кръвно-мозъчна бариера и на чернодробни ензими при хората PREZISTA с ниска доза ритонавир не трябва да се прилага при деца под 3 години.

Дарунавир е оценен за карциногенен потенциал при прилагане със стомашна сонда на мишки и плъхове до 104 седмици. Прилагани са дневни дози от 150, 450 и 1 000 mg/kg на мишки и дози от 50, 150 и 500 mg/kg на плъхове. Наблюдавано е дозозависимо повишение на случаите на хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки и женски екземпляри от двата вида. При мъжки плъхове са забелязани тироидни фоликуларни клетъчни аденоми. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на случаите на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на честотата на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Смята се, че наблюдаваните хепатоцелуларни и тироидни тумори при гризачи имат ограничено значение при хора. Многократното прилагане на дарунавир при плъхове предизвиква индукция на чернодробните микрозомални ензими и повишено елиминиране на тироидните хормони, което предразполага плъховете, но не и хората, към тироидни неоплазми. При най-високите дози при изследванията, системната експозиция на дарунавир (въз основа на AUC) е между 0,4 и 0,7 пъти (мишки) и 0,7 и 1 пъти (плъхове), в сравнение с тази, наблюдавана при хора при препоръчвани терапевтични дози.

След 2 години прилагане на дарунавир при експозиция на или под нивото на експозицията при хора, се наблюдават промени в бъбреците при мишки (нефроза) и плъхове (хронична прогресивна нефропатия).

Дарунавир не е мутагенен или генотоксичен при батерия от *in vitro* и *in vivo* тестове, включително за обратна мутация при бактерии (Ames), хромозомни аберации при човешки лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

PREZISTA 400 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката

Поли(винил алкохол) – частично хидролизиран

Макрогол 3350

Титанов диоксид (E171)

Талк

Сънсет жълто FCF (E110)

PREZISTA 800 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Хипромелоза

Покритие на таблетката

Поли(винил алкохол) – частично хидролизиран

Макрогол 3350

Титанов диоксид (E171)

Талк

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PREZISTA 400 mg филмирани таблетки

Непрозрачна, бяла пластмасова 160 ml бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща по 60 таблетки, затворена със защитена от деца запушалка от полипропилен (PP). Опаковка от една бутилка.

PREZISTA 800 mg филмирани таблетки

Непрозрачна, бяла пластмасова 75 ml бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща по 30 таблетки, затворена със защитена от деца запушалка от полипропилен (PP). Опаковка от една бутилка или три бутилки в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PREZISTA 400 mg филмирани таблетки

EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg филмирани таблетки

EU/1/06/380/007 - 30 филмирани таблетки

EU/1/06/380/008 - 90 филмирани таблетки (3 x 30)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 февруари 2007 г.

Дата на последно подновяване: 19 септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

PREZISTA перорална суспензия

Janssen Pharmaceutica
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

PREZISTA таблетки

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Италия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 100 mg/ml перорална суспензия
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от суспензията съдържа 100 mg дарунавир (като етанолат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев метил парахидроксибензоат (E219).
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
200 ml бутилка
Опаковката включва дозираща пипета от 6 ml, с деления през 0,2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Преди употреба разклатете бутилката енергично.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да не се съхранява в хладилник или замразява. Да се избягва излагане на прекомерна топлина.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/380/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

prezista 100 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА ЗА ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 100 mg/ml перорална суспензия
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки 1 ml от суспензията съдържа 100 mg дарунавир (като етанолат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев метил парахидроксибензоат (E219).
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
200 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Преди употреба разклатете бутилката енергично.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да не се съхранява в хладилник или замразява. Да се избягва излагане на прекомерна топлина.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/380/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 75 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg дарунавир (като етанолат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

480 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/380/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

prezista 75 mg (валидно само за външната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 150 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg дарунавир (като етанолат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

240 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/380/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

prezista 150 mg (валидно само за външната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 400 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир (като етанолат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също така съдържа сънсет жълто FCF (E110).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/380/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

prezista 400 mg (валидно само за външната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 600 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир (като етанолат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също така съдържа сънсет жълто FCF (E110).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/380/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

prezista 600 mg (валидно само за външната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZISTA 800 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (като етанолат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки (3 бутилки съдържащи по 30 таблетки всяка)
Бутилките не трябва да се разпространяват поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/380/007 - 30 филмирани таблетки
EU/1/06/380/008 - 90 филмирани таблетки (3 x 30)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

pezista 800 mg (валидно само за външната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

PREZISTA 100 mg/ml перорална суспензия дарунавир (darunavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA
3. Как да приемате PREZISTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PREZISTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва

Какво представлява PREZISTA?

PREZISTA съдържа активното вещество дарунавир. PREZISTA представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. PREZISTA действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще подобри имунната Ви система и намалява риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

За какво се използва?

PREZISTA се използва за лечение на възрастни и деца на 3 и повече години, с тегло поне 15 килограма, които са инфектирани с ХИВ (вижте **Как да приемате PREZISTA**).

PREZISTA трябва да се приема в комбинация с ниска доза кобицистат или ритонавир и други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас каква комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA

Не приемайте PREZISTA

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към кобицистат или ритонавир.
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате, включително за тези, които се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се прилагат върху кожата.

Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за преминаване към друго лекарство.

Лекарство	Предназначение на лекарството
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Астемизол</i> или <i>терфенадин</i>	за лечение на алергични симптоми
<i>Триазолам</i> и <i>перорално приложен</i> (приет през устата) <i>мидазолам</i>	за да Ви помогне да спите и/или за облекчаване на безпокойството
<i>Цизаприд</i>	за лечение на някои стомашни заболявания
<i>Колхицин</i> (ако имате проблем с бъбреците и/или черния дроб)	за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска
<i>Луразидон</i> , <i>пимозид</i> , <i>кветиапин</i> или <i>сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Алкалоиди от растението мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</i>	за понижаване на нивото на холестерола
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
Комбинираният продукт <i>лопинавир/ритонавир</i>	това лекарство против СПИН, принадлежи към същата група като PREZISTA
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфузозин</i>	за лечение на уголемена простата
<i>Силденафил</i>	за лечение на белодробна хипертония (високо кръвно налягане в артериите на белите дробове)
<i>Тикагрелор</i>	предотвратява слепването на тромбоцитите при лечението на пациенти с анамнеза за инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

Не комбинирайте PREZISTA с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете PREZISTA.

PREZISTA не лекува ХИВ-инфекцията.

Лицата, които приемат PREZISTA, може въпреки това да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Лицата, които приемат PREZISTA, може да получат кожен обрив. Обривът рядко е тежък или потенциално животозастрашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако получите обрив.

При пациенти, приемащи PREZISTA и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение
Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако преди сте имали **проблеми с черния си дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате PREZISTA.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. PREZISTA може да повиши нивата на захарта в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и история на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрене на имунния отговор на организма, позволявайки му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията Ви. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща от ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Уведомете Вашия лекар, ако страдате от **хемофилия**. PREZISTA може да повиши риска от кървене.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте **алергичен(а) към сулфонамиди** (например употребявани за лечение на някои инфекции).
- Уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви **мускулно-скелетни проблеми**. Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (умиране на костна тъкан предизвикано от липса на кръвоснабдяване към костите). Продължителността на комбинираната антиретровирусната терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силната имуносупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите на остеонекроза са скованост в ставите, болки в ставите (особено тазобедрената става, коляното, рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

Хора в старческа възраст

PREZISTA е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако попадате в тази възрастова група, моля, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате PREZISTA.

Деца

PREZISTA не е предназначен за употреба при деца на възраст под 3 години или с тегло под 15 килограма.

Други лекарства и PREZISTA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с PREZISTA. Те са изброени по-горе, в абзаца, озаглавен **“Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства:”**.

В повечето случаи PREZISTA може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [например нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. PREZISTA с кобицистат или ритонавир не са изследвани с всички протеазни инхибитори и не трябва да се приемат с други ХИВ протеазни инхибитори. В някои случаи може да се наложи промяна в дозирането на другите лекарства. Следователно,

винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства могат да бъдат комбинирани.

Ефектите на PREZISTA може да намалее, ако приемате някое от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ инфекция)
- *Рифапентин, рифабутин* (лекарства за лечение на някои инфекции като туберкулоза)
- *Саквинавир* (ХИВ инфекция).

Ефектите на други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате PREZISTA и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дисопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, нифедипин, никардипин, пропafenон, тимолол, верапамил* (за сърдечни заболявания) тъй като терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да се увеличат.
- *Апиксабан, дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. PREZISTA може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. PREZISTA може да повиши риска от повишаване на нивата на калий от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват нивата на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени кой режим за намаляване на холестерола е най-добър за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. Ако не може да се използват алтернативи, те трябва да се употребяват само след медицински преглед и под строго наблюдение от Вашия лекар за нежелани реакции от кортикостероидите.
- *Бупренорфин/налоксон* (лекарства за лечение на зависимост от опиоиди)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артемизинин/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак)
- *Силденафил, тадалафил, вardenфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/пирбензавир* (за лечение на хепатит С инфекция)
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка)
- *Фезотеродин, солифеназин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, тъй като техният терапевтичен ефект и нежеланите реакции или тези на PREZISTA може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)

- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след медицинска преценка
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, варденафил, тадалафил* (при еректилна дисфункция или белодробна хипертония)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Маравирок* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Метадон* (за лечение на зависимост от опиати)
- *Карбамазепин, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Бозентан* (за лечение на белодробна хипертония)
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золтидем* (успокоителни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)
- *Метформин* (за лечение на диабет тип 2).

Това **не** е пълен списък на лекарствата. Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

PREZISTA с храна и напитки

Вижте точка 3 „Как да приемате PREZISTA”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат PREZISTA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян(а) след приема на PREZISTA.

PREZISTA перорална суспензия съдържа натриев метил парахидроксибензоат. Тази съставка може да причини алергична реакция (понякога от забавен тип).

PREZISTA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате PREZISTA

Винаги приемайте това лекарство, точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия

лекар, фармацевт или медицинска сестра. Дори да се почувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

След началото на лечението дозата или формата на дозиране не трябва да се променя и лечението не трябва да се прекратява без указания от лекар.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с тегло поне 15 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Лекарят ще определи правилната единичнадневна доза в зависимост от теглото и възрастта на детето (вижте таблицата по-долу). Тази доза не трябва да превишава препоръчителната доза за възрастни, която е 800 милиграма PREZISTA в комбинация със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Лекарят ще Ви информира какво количество PREZISTA перорална суспензия и колко кобицистат (таблетка) или ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето.

Тегло	Една доза PREZISTA е	Една доза ритонавир ^a е	Една доза кобицистат е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма (6 милилитра)	100 милиграма (1,2 милилитра)	Да не се приема
между 30 и 40 килограма	675 милиграма (6,8 милилитра)	100 милиграма (1,2 милилитра)	Да не се приема
повече от 40 килограма	800 милиграма (8 милилитра)	100 милиграма (1,2 милилитра)	150 милиграма ^b

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

^b детето трябва да бъде на 12 години или по-голямо

Детето трябва да приема PREZISTA всеки ден и винаги в комбинация със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир и с храна. PREZISTA не действа правилно без кобицистат или ритонавир и храна. Детето трябва да приема храна или лека закуска 30 минути преди приема на PREZISTA и или кобицистат, или ритонавир. Видът на храната не е от значение.

Лекарят на Вашето дете ще определи дали то трябва да приема PREZISTA с кобицистат или с ритонавир.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с тегло поне 15 килограма, които вече са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Лекарят ще определи правилната доза в зависимост от теглото и възрастта на детето (вижте таблицата по-долу). Лекарят ще определи дали доза веднъж дневно или доза два пъти дневно е подходяща за детето. Дозата не трябва да надвишава препоръчаната доза за възрастни, която е 600 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно или 800 милиграма PREZISTA в комбинация със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Лекарят ще Ви информира какво количество PREZISTA перорална суспензия и колко кобицистат (таблетка) или ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето.

Дозировка два пъти дневно

Тегло	Една доза PREZISTA е	Една доза ритонавир ^a е
между 15 и 30 килограма	380 милиграма (3,8 милилитра)	50 милиграма (0,6 милилитра)
между 30 и 40 килограма	460 милиграма (4,6 милилитра)	60 милиграма (0,8 милилитра)
над 40 килограма	600 милиграма (6 милилитра)	100 милиграма (1,2 милилитра)

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

Дозировка веднъж дневно

Тегло	Една доза PREZISTA е	Една доза ритонавир ^a е	Една доза кобицистат е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма (6 милилитра)	100 милиграма (1,2 милилитра)	Да не се приема
между 30 и 40 килограма	675 милиграма (6,8 милилитра)	100 милиграма (1,2 милилитра)	Да не се приема
над 40 килограма	800 милиграма (8 милилитра)	100 милиграма (1,2 милилитра)	150 милиграма ^b

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

^b детето трябва да бъде на 12 години или по-голямо

Указания за деца

- Детето трябва да приема PREZISTA винаги в комбинация с кобицистат или ритонавир. PREZISTA не действа правилно без кобицистат или ритонавир.
- Детето трябва да приема правилните дози PREZISTA и ритонавир два пъти дневно или веднъж дневно или PREZISTA и кобицистат веднъж дневно. Ако е предписано PREZISTA два пъти дневно, детето трябва да приеме една доза сутрин и една вечер. Лекарят ще определи правилната схема на прилагане за Вашето дете.
- Детето трябва да приема PREZISTA с храна. PREZISTA не действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.

Доза за възрастни, които досега не са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Обичайната доза PREZISTA е 800 милиграма веднъж дневно.

Трябва да приемате PREZISTA всеки ден и винаги в комбинация със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир и с храна. PREZISTA не действа правилно без кобицистат или ритонавир и храна. Трябва да сте приели храна или лека закуска до 30 минути преди приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир. Видът на храната не е от значение. Дори да се почувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

Доза за възрастни, които са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Дозата е:

- 600 милиграма PREZISTA заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно ИЛИ
- 800 милиграма PREZISTA заедно със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Моля, обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

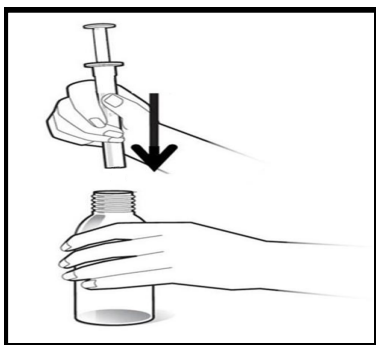
Указания за възрастни

- Приемайте PREZISTA винаги заедно с кобицистат или ритонавир. PREZISTA не може да действа правилно без кобицистат или ритонавир.
- Приемайте PREZISTA с храна. PREZISTA не може да действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.

Указания за употреба

Използвайте дозиращата пипета, предоставена с опаковката, за да измерите точно Вашата доза:

1. Преди всяка употреба разклатете добре бутилката.
2. Отворете бутилката с PREZISTA перорална суспензия, като натиснете запушалката надолу, завъртайки я по посока, обратна на часовниковата стрелка.



3. Вкарайте пероралната дозираща пипета докрай в бутилката.

4. Издърпайте буталото, докато суспензията в цилиндъра достигне делението, отговарящо на дозата, която Ви е предписал Вашият лекар.
5. Вземете дозата PREZISTA. Поставете върха на пероралната дозираща пипета в устата си. Натиснете буталото на пипетата в посока към устата, след което преглътнете.
6. След употреба затворете бутилката със запушалката и съхранявайте PREZISTA перорална суспензия, както е посочено в точка 5 по-долу.
7. Извадете буталото от цилиндъра на пипетата, изплакнете и двете части с вода и ги оставете да изсъхнат след всяка употреба.
8. След като пероралната дозираща пипета изсъхне, я сглобете и приберете до бутилката с PREZISTA.

Не използвайте дозиращата пипета за други лекарства.

Ако сте приели повече от необходимата доза PREZISTA

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да приемете PREZISTA

Ако приемате PREZISTA два пъти дневно и установите пропускане **в рамките на 6 часа**, трябва да приемете пероралната суспензия незабавно. Винаги я приемайте с ритонавир и храна. Ако забележите **след 6 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако приемате PREZISTA веднъж дневно и установите пропускане **в рамките на 12 часа**, трябва да приемете пероралната суспензия незабавно. Винаги я приемайте с кобицистат или ритонавир и храна. Ако забележите **след 12 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте приема на PREZISTA без да се консултирате с Вашия лекар

Лекарствата против HIV може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар, ако развиете някоя от нежеланите реакции по-долу.

Съобщава се за проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи изследвания на кръвта преди да започнете лечението с PREZISTA. Ако имате инфекция с хроничен хепатит В или С, Вашият лекар трябва да прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб. Някои от тях са пожълтяване на Вашата кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпражнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане отдясно под ребрата.

Кожен обрив (по-често когато се прилага в комбинация с ралтегравир), сърбеж. Обривът обикновено е лек до умерен. Кожният обрив може също така да бъде симптом на рядко тежко състояние. Важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали PREZISTA трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции са диабет (чести) и възпаление на панкреаса (нечести).

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане, гадене, коремна болка или подуване, нарушение на храносмилането, изпускане на газове
- главоболие, уморемост, замаяност, сънливост, скованост, изтръпване или болка в дланите или стъпалата, загуба на сила, трудно заспиване.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в гърдите, промени в електрокардиограмата, учестен сърдечен пулс,
- намалена или неестествена чувствителност на кожата, усещане на „иглички” в крайниците, нарушено внимание, загуба на паметта, проблеми с равновесието
- затруднено дишане, кашлица, кръвотечение от носа, дразнене в гърлото
- възпаление на стомаха или устата, киселини, гадене, сухота в устата, дискомфорт в корема, запек, оригване
- бъбречна недостатъчност, камъни в бъбреците, затруднено отделяне на урина, често или прекомерно отделяне на урина, понякога през нощта
- уртикария, тежък оток на кожата и други тъкани (най-често на устните или на очите), екзема, обилно потене, нощно изпотяване, косопад, акне, лющеща се кожа, оцветяване на ноктите
- мускулни болки, мускулни крампи или слабост, болки в крайниците, остеопороза
- отслабване на функцията на щитовидната жлеза. Това се установява с изследване на кръвта
- високо кръвно налягане, зачервяване на лицето
- червени или сухи очи
- треска, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- еректилна дисфункция, уголемяване на гърдите

- проблеми със съня, сънливост, депресия, тревожност, необичайни сънища, понижено желание за секс

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните жлези, повишен брой на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- сърдечен удар, забавен сърдечен пулс, сърцебиене
- нарушение на зрението
- студени тръпки, неестествено усещане
- чувство на обърканост и дезориентация, промени в настроението, безпокойство
- прималвяване, епилептични припадъци, промяна или загуба на вкуса
- афти в устата, повръщане на кръв, възпаление на устните, сухи устни, обложен език
- хрема
- кожни лезии, суха кожа
- скованост на мускулите или ставите, ставни болки с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични изследвания. Това се установява с резултатите от изследване на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви обясни това. Например: висок брой на някои бели кръвни клетки
- бъбречно заболяване в следствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както PREZISTA. Това са:

- мускулни болки, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PREZISTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява. Да се избягва излагане на прекомерна топлина.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PREZISTA

- Активното вещество е дарунавир. Всеки милилитър съдържа 100 милиграма дарунавир (като етанолат).
- Другите съставки са: хидроксипропилцелулоза, микрокристална целулоза и кармелоза натрий, лимонена киселина монохидрат, сукралоза, аромат на ягодова сметана, прикриващ аромат, натриев метил парахидроксибензоат (E219), хлороводородна киселина (за корекция на рН), пречистена вода.

Как изглежда PREZISTA и какво съдържа опаковката

Бяла до почти бяла непрозрачна перорална суспензия. Предлага се в тъмна стъклена бутилка от 200 ml с полипропиленова запушалка, защитена от деца и пипета 6 ml за перорално приложение от полиетилен с ниска плътност (LDPE), с деления през 0,2 ml. Гърлото на бутилката има пръстен от полиетилен с ниска плътност (LDPE), в който се поставя дозиращата пипета. Не използвайте дозиращата пипета за други лекарства.

PREZISTA се предлага и също като 75 милиграма, 150 милиграма 400 милиграма, 600 милиграма и 800 милиграма филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

Производител:

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

PREZISTA 75 mg филмирани таблетки дарунавир (darunavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA
3. Как да приемате PREZISTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PREZISTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва

Какво представлява PREZISTA?

PREZISTA съдържа активното вещество дарунавир. PREZISTA представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. PREZISTA действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще подобри имунната Ви система и намалява риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

За какво се използва?

PREZISTA се използва за лечение на възрастни и деца на 3 години и повече, с тегло поне 15 килограма, които са инфектирани с ХИВ и които вече са използвали други антиретровирусни лекарства.

PREZISTA трябва да се приема в комбинация с ниска доза ритонавир и други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас каква комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA

Не приемайте PREZISTA

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към ритонавир.
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате, включително за тези, които се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се прилагат върху кожата.

Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за преминаване към друго лекарство.

Лекарство	Предназначение на лекарството
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Астемизол</i> или <i>терфенадин</i>	за лечение на алергични симптоми
<i>Триазолам</i> и <i>перорално приложен</i> (приет през устата) <i>мидазолам</i>	за да Ви помогне да спите и/или за облекчаване на безпокойството
<i>Цизаприд</i>	за лечение на някои стомашни заболявания
<i>Колхицин</i> (ако имате проблем с бъбреците и/или черния дроб)	за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска
<i>Луразидон</i> , <i>пимозид</i> , <i>кветиапин</i> или <i>сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Алкалоиди от растението мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</i>	за понижаване на нивото на холестерола
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
Комбинираният продукт <i>лопинавир/ритонавир</i>	това лекарство против СПИН, принадлежи към същата група като PREZISTA
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфузозин</i>	за лечение на уголемена простата
<i>Силденафил</i>	за лечение на белодробна хипертония (високо кръвно налягане в артериите на белите дробове)
<i>Тикагрелор</i>	предотвратява слепването на тромбоцитите при лечението на пациенти с анамнеза за инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

Не комбинирайте PREZISTA с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете PREZISTA.

PREZISTA не лекува ХИВ-инфекцията.

Лицата, които приемат PREZISTA, може въпреки това да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Лицата, които приемат PREZISTA, може да получат кожен обрив. Обривът рядко е тежък или потенциално животозастрашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако получите обрив.

При пациенти, приемащи PREZISTA и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение
Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако преди сте имали **проблеми с черния си дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате PREZISTA.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. PREZISTA може да повиши нивата на захарта в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и история на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрене на имунния отговор на организма, позволявайки му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията Ви. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща от ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Уведомете Вашия лекар, ако страдате от **хемофилия**. PREZISTA може да повиши риска от кървене.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте **алергичен(а) към сулфонамиди** (например употребявани за лечение на някои инфекции).
- Уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви **мускулно-скелетни проблеми**. Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (умиране на костна тъкан предизвикано от липса на кръвоснабдяване към костите). Продължителността на комбинираната антиретровирусната терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силната имуносупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите на остеонекроза са скованост в ставите, болки в ставите (особено тазобедрената става, коляното, рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

Хора в старческа възраст

PREZISTA е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако попадате в тази възрастова група, моля, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате PREZISTA.

Деца

PREZISTA не е предназначен за употреба при деца на възраст под 3 години или с тегло под 15 килограма.

Други лекарства и PREZISTA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с PREZISTA. Те са изброени по-горе, в абзаца, озаглавен **“Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства:”**.

В повечето случаи PREZISTA може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [например нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. PREZISTA с ритонавир не е изследван с всички протеазни инхибитори и не трябва да се приема с други ХИВ протеазни инхибитори. В някои случаи може да се наложи промяна в дозирането на другите лекарства. Следователно, винаги съобщавайте на

Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства могат да бъдат комбинирани.

Ефектите на PREZISTA могат да намалееят, ако приемате някое от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ инфекция)
- *Рифапентин, рифабутин* (лекарства за лечение на някои инфекции като туберкулоза)
- *Саквинавир* (ХИВ инфекция).

Ефектите на други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате PREZISTA и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дисопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, нифедипин, никардипин, пропafenон, тимолол, верапамил* (за сърдечни заболявания) тъй като терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да се увеличат.
- *Апиксабан, дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. PREZISTA може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. PREZISTA може да повиши риска от повишаване на нивата на калий от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват нивата на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени кой режим за намаляване на холестерола е най-добър за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. Ако не може да се използват алтернативи, те трябва да се употребяват само след медицински преглед и под строго наблюдение от Вашия лекар за нежелани реакции от кортикостероидите.
- *Бупренорфин/налоксон* (лекарства за лечение на зависимост от опиоиди)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артемизинин/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак)
- *Силденафил, тадалафил, вardenфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/пирбензавир* (за лечение на хепатит С инфекция)
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка)
- *Фезотеродин, солифеназин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на PREZISTA или на другите лекарства, могат да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след медицинска преценка
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, варденафил, тадалафил* (при еректилна дисфункция или белодробна хипертония)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Маравирок* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Метадон* (за лечение на зависимост от опиати)
- *Карбамазепин, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Бозентан* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золпидем* (успокоителни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)

Това **не** е пълен списък на лекарствата. Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

PREZISTA с храна и напитки

Вижте точка 3 “Как да приемате PREZISTA”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат PREZISTA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян(а) след приема на PREZISTA.

PREZISTA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате PREZISTA

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Дори да се почувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA и ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

След началото на лечението дозата или лекарствената форма не трябва да се променя и лечението не трябва да се прекратява без указания от лекар.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с тегло поне 15 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Лекарят ще определи правилната единичнадневна доза в зависимост от теглото на детето (вижте таблицата по-долу). Тази доза не трябва да превишава препоръчителната доза за възрастни, която е 800 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Лекарят ще Ви информира какво количество PREZISTA таблетки и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето.

Тегло	Една доза PREZISTA е	Една доза ритонавир ^a е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма	100 милиграма
между 30 и 40 килограма	675 милиграма	100 милиграма
повече от 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

Доза за деца на възраст 3 и повече години с тегло поне 15 kg, които са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Лекарят ще определи правилната доза в зависимост от теглото на детето (вж. таблицата по-долу). Лекарят ще определи дали доза веднъж дневно или доза два пъти дневно е подходяща за детето. Дозата не трябва да надвишава препоръчваната доза за възрастни, която е 600 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно или 800 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Лекарят ще Ви информира колко таблетки PREZISTA и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето. Предлагат се таблетки с различно количество на активното вещество и Вашият лекар може да предпише конкретна комбинация от таблетки за изграждане на подходящ дозов режим. PREZISTA е налична и под формата на перорална суспензия. Вашият лекар ще определи дали PREZISTA таблетки или перорална суспензия са подходящи за детето.

Дозировка два пъти дневно

Тегло	Една доза е
между 15 и 30 kg	375 милиграма PREZISTA + 50 милиграма ритонавир два пъти дневно
между 30 и 40 kg	450 милиграма PREZISTA + 60 милиграма ритонавир два пъти дневно
над 40 kg	600 милиграма PREZISTA + 100 милиграма ритонавир два пъти дневно

* За деца на възраст 12 и повече години с тегло поне 40 килограма, лекарят на Вашето дете ще определи дали може да се приложи PREZISTA 800 милиграма веднъж дневно. Тази доза не може да се приложи с таблетките от 75 милиграма. PREZISTA се предлага и в друго количество на активното вещество в дозова единица.

Дозировка веднъж дневно

Тегло	Една доза PREZISTA е	Една доза ритонавир ^a е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма	100 милиграма
между 30 и 40 килограма	675 милиграма	100 милиграма
над 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

Указания за деца

- Детето трябва да приема PREZISTA винаги в комбинация с ритонавир. PREZISTA не действа правилно без ритонавир.
- Детето трябва да приема правилните дози PREZISTA и ритонавир два пъти дневно или веднъж дневно. Ако PREZISTA е предписан два пъти дневно детето трябва да приема една доза сутрин и една вечер. Лекарят ще определи подходящия дозов режим за Вашето дете.
- Детето трябва да приема PREZISTA с храна. PREZISTA не действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.

- Детето трябва да поглъща таблетките с напитка като вода или мляко.

Доза за възрастни, които досега не са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Ще Ви е необходима различна доза PREZISTA, която не може да се приложи с таблетките от 75 милиграма. PREZISTA се предлага и в друго количество на активното вещество в дозова единица.

Доза за възрастни, които са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Дозата е или:

- 600 милиграма PREZISTA заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно;
ИЛИ
- 800 милиграма PREZISTA (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. PREZISTA 400 милиграма и 800 милиграма таблетки трябва да се използват само за изграждането на режим от 800 милиграма един път дневно.

Обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Указания за възрастни

- Приемайте PREZISTA винаги заедно с ритонавир. PREZISTA не може да действа правилно без ритонавир.
- Сутрин приемайте 600 милиграма PREZISTA, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Вечер приемайте 600 милиграма PREZISTA, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте PREZISTA с храна. PREZISTA не може да действа правилно без храна. Видът на храната не е важен.
- Преглъщайте таблетките с напитка, като вода или мляко.
- PREZISTA 75 милиграма и 150 милиграма и 100 милиграма на милилитър перорална суспензия са създадени за употреба при деца, но също така могат да се използват в някои случаи и при възрастни.

Отстраняване на защитена от деца запушалка



Пластмасовата бутилка е затворена със защитена от деца запушалка и трябва да бъде отворена по следния начин:

- Натиснете пластмасовата запушалка надолу, като същевременно я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвинтената запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза PREZISTA

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да приемете PREZISTA

Ако установите това **в рамките на 6 часа**, трябва да вземете таблетките незабавно. Винаги ги приемайте с ритонавир и храна. Ако забележите **след 6 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след приема на PREZISTA и ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза PREZISTA и ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза PREZISTA и ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте да приемате PREZISTA, преди първо да се консултирате с Вашия лекар. Лекарствата против HIV може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

Съобщава се за проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи изследвания на кръвта преди да започнете лечението с PREZISTA. Ако имате инфекция с хроничен хепатит В или С, Вашият лекар трябва да прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб. Някои от тях са пожълтяване на Вашата кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпражнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане отдясно под ребрата.

Кожен обрив (по-често когато се прилага в комбинация с ралтегравир), сърбеж. Обривът обикновено е лек до умерен. Кожният обрив може също така да бъде симптом на рядко тежко състояние. Важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали PREZISTA трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции са диабет (чести) и възпаление на панкреаса (нечести).

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане, гадене, коремна болка или подуване, нарушение на храносмилането, изпускане на газове
- главоболие, уморяемост, замаяност, сънливост, скованост, изтръпване или болка в дланите или стъпалата, загуба на сила, трудно заспиване.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в гърдите, промени в електрокардиограмата, учестен сърдечен пулс,
- намалена или неестествена чувствителност на кожата, усещане на „иглички” в крайниците, нарушено внимание, загуба на паметта, проблеми с равновесието
- затруднено дишане, кашлица, кръвотечение от носа, дразнене в гърлото
- възпаление на стомаха или устата, киселини, гадене, сухота в устата, дискомфорт в корема, запек, оригване
- бъбречна недостатъчност, камъни в бъбреците, затруднено отделяне на урина, често или прекомерно отделяне на урина, понякога през нощта

- уртикария, тежък оток на кожата и други тъкани (най-често на устните или на очите), екзема, обилно потене, нощно изпотяване, косопад, акне, лющеща се кожа, оцветяване на ноктите
- мускулни болки, мускулни крампи или слабост, болки в крайниците, остеопороза
- отслабване на функцията на щитовидната жлеза. Това се установява с изследване на кръвта
- високо кръвно налягане, зачервяване на лицето
- червени или сухи очи
- треска, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- еректилна дисфункция, уголемяване на гърдите
- проблеми със съня, сънливост, депресия, тревожност, необичайни сънища, понижено желание за секс

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните жлези, повишен брой на еозинофили (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- сърдечен удар, забавен сърдечен пулс, сърцебиене
- нарушение на зрението
- студени тръпки, неестествено усещане
- чувство на обърканост и дезориентация, промени в настроението, безпокойство
- прималяване, епилептични припадъци, промяна или загуба на вкуса
- афти в устата, повръщане на кръв, възпаление на устните, сухи устни, обложен език
- хрема
- кожни лезии, суха кожа
- скованост на мускулите или ставите, ставни болки с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични изследвания. Това се установява с резултатите от изследване на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви обясни това. Например: висок брой на някои бели кръвни клетки
- бъбречно заболяване в следствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както PREZISTA. Това са:

- мускулни болки, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PREZISTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

PREZISTA не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PREZISTA

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 75 милиграма дарунавир (като етанолат).
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон, магнезиев стеарат. Покритието на таблетката съдържа поли(винил алкохол) – частично хидролизиран, макрогол 3350, титанов диоксид (E171), талк.

Как изглежда PREZISTA и какво съдържа опаковката

Филмирана, бяла таблетка с овална форма, върху едната страна е отбелязано TMC, а върху другата 75. Във всяка пластмасова бутилка се съдържат 480 таблетки. PREZISTA се предлага и като филмирани таблетки 150 милиграма, 400 милиграма, 600 милиграма и 800 милиграма и 100 милиграма на милилитър перорална суспензия.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

Производител:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

PREZISTA 150 mg филмирани таблетки дарунавир (darunavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA
3. Как да приемате PREZISTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PREZISTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва

Какво представлява PREZISTA?

PREZISTA съдържа активното вещество дарунавир. PREZISTA представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. PREZISTA действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще подобри имунната Ви система и намалява риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

За какво се използва?

PREZISTA се използва за лечение на възрастни и деца на 3 години и повече, с тегло поне 15 килограма, които са инфектирани с ХИВ и които вече са използвали други антиретровирусни лекарства.

PREZISTA трябва да се приема в комбинация с ниска доза ритонавир и други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас каква комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA

Не приемайте PREZISTA

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към ритонавир.
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате, включително за тези, които се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се прилагат върху кожата.

Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за преминаване към друго лекарство.

Лекарство	Предназначение на лекарството
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Астемизол</i> или <i>терфенадин</i>	за лечение на алергични симптоми
<i>Триазолам</i> и <i>перорално приложен</i> (приет през устата) <i>мидазолам</i>	за да Ви помогне да спите и/или за облекчаване на безпокойството
<i>Цизаприд</i>	за лечение на някои стомашни заболявания
<i>Колхицин</i> (ако имате проблем с бъбреците и/или черния дроб)	за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска
<i>Луразидон</i> , <i>пимозид</i> , <i>кветиапин</i> или <i>сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Алкалоиди от растението мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</i>	за понижаване на нивото на холестерола
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
Комбинираният продукт <i>лопинавир/ритонавир</i>	това лекарство против СПИН, принадлежи към същата група като PREZISTA
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфузозин</i>	за лечение на уголемена простата
<i>Силденафил</i>	за лечение на белодробна хипертония (високо кръвно налягане в артериите на белите дробове)
<i>Тикагрелор</i>	предотвратява слепването на тромбоцитите при лечението на пациенти с анамнеза за инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

Не комбинирайте PREZISTA с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете PREZISTA.

PREZISTA не лекува ХИВ-инфекцията.

Лицата, които приемат PREZISTA, може въпреки това да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Лицата, които приемат PREZISTA, може да получат кожен обрив. Обривът рядко е тежък или потенциално животозастрашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако получите обрив.

При пациенти, приемащи PREZISTA и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение
Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако преди сте имали **проблеми с черния си дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате PREZISTA.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. PREZISTA може да повиши нивата на захарта в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и история на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрене на имунния отговор на организма, позволявайки му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията Ви. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща от ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Уведомете Вашия лекар, ако страдате от **хемофилия**. PREZISTA може да повиши риска от кървене.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте **алергичен(а) към сулфонамиди** (например употребявани за лечение на някои инфекции).
- Уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви **мускулно-скелетни проблеми**. Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (умиране на костна тъкан предизвикано от липса на кръвоснабдяване към костите). Продължителността на комбинираната антиретровирусната терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силната имуносупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите на остеонекроза са скованост в ставите, болки в ставите (особено тазобедрената става, коляното, рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

Хора в старческа възраст

PREZISTA е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако попадате в тази възрастова група, моля, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате PREZISTA.

Деца

PREZISTA не е предназначен за употреба при деца на възраст под 3 години или с тегло под 15 килограма.

Други лекарства и PREZISTA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с PREZISTA. Те са изброени по-горе, в абзаца, озаглавен **“Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства:”**.

В повечето случаи PREZISTA може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [например нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. PREZISTA с ритонавир не е изследван с всички протеазни инхибитори и не трябва да се приема с други ХИВ протеазни инхибитори. В някои случаи може да се наложи промяна в дозирането на другите лекарства. Следователно, винаги съобщавайте на

Вашият лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашият лекар кои лекарства могат да бъдат комбинирани.

Ефектите на PREZISTA могат да намалееят, ако приемате някое от следните лекарства.

Уведомете Вашият лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ инфекция)
- *Рифапентин, рифабутин* (лекарства за лечение на някои инфекции като туберкулоза)
- *Саквинавир* (ХИВ инфекция).

Ефектите на други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате PREZISTA, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашият лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дисопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, нифедипин, никардипин, пропafenон, тимолол, верапамил* (за сърдечни заболявания) тъй като терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да се увеличат.
- *Апиксабан, дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. PREZISTA може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. PREZISTA може да повиши риска от повишаване на нивата на калий от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват нивата на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени кой режим за намаляване на холестерола е най-добър за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. Ако не може да се използват алтернативи, те трябва да се употребяват само след медицински преглед и под строго наблюдение от Вашият лекар за нежелани реакции от кортикостероидите.
- *Бупренорфин/налоксон* (лекарства за лечение на зависимост от опиоиди)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артемизинин/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак)
- *Силденафил, тадалафил, вardenфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/пирбензавир* (за лечение на хепатит С инфекция)
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка)
- *Фезотеродин, солифеназин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на PREZISTA или на другите лекарства, могат да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва за хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изовуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след медицинска преценка
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, варденафил, тадалафил* (при еректилна дисфункция или белодробна хипертония)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Маравирок* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Метадон* (за лечение на зависимост от опиати)
- *Карбамазепин, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Бозентан* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золпидем* (успокоителни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)

Това **не** е пълен списък на лекарствата. Кажете на Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

PREZISTA с храна и напитки

Вижте точка 3 “Как да приемате PREZISTA”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат PREZISTA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян(а) след приема на PREZISTA.

PREZISTA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате PREZISTA

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Дори да се почувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA и ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

След началото на лечението, дозата или лекарствената форма не трябва да се променя и лечението не трябва да се прекратява без указания от лекар.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с тегло поне 15 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Лекарят ще определи правилната единичнадневна доза в зависимост от теглото на детето (вижте таблицата по-долу). Тази доза не трябва да превишава препоръчителната доза за възрастни, която е 800 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Лекарят ще Ви информира какво количество PREZISTA таблетки и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето.

Тегло	Една доза PREZISTA е	Една доза ритонавир ^a е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма	100 милиграма
между 30 и 40 килограма	675 милиграма	100 милиграма
повече от 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

Доза за деца на възраст 3 и повече години с тегло поне 15 kg, които са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Лекарят ще определи правилната доза в зависимост от теглото на детето (вж. таблицата по-долу). Лекарят ще определи дали доза веднъж дневно или доза два пъти дневно е подходяща за детето. Дозата не трябва да надвишава препоръчаната доза за възрастни, която е 600 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно или 800 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Лекарят ще Ви информира колко таблетки PREZISTA и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето. Предлагат се таблетки с различно количество на активното вещество и Вашият лекар може да предпише конкретна комбинация от таблетки за изграждане на подходящ дозов режим. PREZISTA е налична и под формата на перорална суспензия. Вашият лекар ще определи дали PREZISTA таблетки или перорална суспензия са подходящи за детето.

Дозировка два пъти дневно

Тегло	Една доза е
между 15 и 30 kg	375 милиграма PREZISTA + 50 милиграма ритонавир два пъти дневно
между 30 и 40 kg	450 милиграма PREZISTA + 60 милиграма ритонавир два пъти дневно
над 40 kg	600 милиграма PREZISTA + 100 милиграма ритонавир два пъти дневно

* За деца на възраст 12 и повече години с тегло поне 40 килограма, лекарят на Вашето дете ще определи дали може да се приложи PREZISTA 800 милиграма веднъж дневно. Тази доза не може да се приложи с таблетките от 150 милиграма. PREZISTA се предлага и в друго количество на активното вещество в дозова единица.

Дозировка веднъж дневно

Тегло	Една доза PREZISTA е	Една доза ритонавир ^a е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма	100 милиграма
между 30 и 40 килограма	675 милиграма	100 милиграма
над 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

Указания за деца

- Детето трябва да приема PREZISTA винаги в комбинация с ритонавир. PREZISTA не действа правилно без ритонавир.
- Детето трябва да приема правилните дози PREZISTA и ритонавир два пъти дневно или веднъж дневно. Ако PREZISTA е предписан два пъти дневно детето трябва да приема една доза сутрин и една вечер. Лекарят ще определи подходящия дозов режим за Вашето дете.
- Детето трябва да приема PREZISTA с храна. PREZISTA не действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.

- Детето трябва да поглъща таблетките с напитка като вода или мляко.

Доза за възрастни, които досега не са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Ще Ви е необходима различна доза PREZISTA, която не може да се приложи с таблетките от 150 милиграма. PREZISTA се предлага и в друго количество на активното вещество в дозова единица.

Доза за възрастни, които са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Дозата е или:

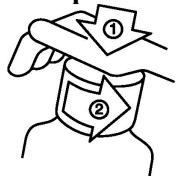
- 600 милиграма PREZISTA заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно;
ИЛИ
- 800 милиграма PREZISTA (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. PREZISTA 400 милиграма и 800 милиграма таблетки трябва да се използват само за изграждането на режим от 800 милиграма един път дневно.

Обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Указания за възрастни

- Приемайте PREZISTA винаги заедно с ритонавир. PREZISTA не може да действа правилно без ритонавир.
- Сутрин приемайте 600 милиграма PREZISTA, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Вечер приемайте 600 милиграма PREZISTA, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте PREZISTA с храна. PREZISTA не може да действа правилно без храна. Видът на храната не е важен.
- Преглъщайте таблетките с напитка, като вода или мляко.
- PREZISTA 75 милиграма и 150 милиграма и 100 милиграма на милилитър перорална суспензия са създадени за употреба при деца, но също така могат да се използват в някои случаи и при възрастни.

Отстраняване на защитена от деца запушалка



Пластмасовата бутилка е затворена със защитена от деца запушалка и трябва да бъде отворена по следния начин:

- Натиснете пластмасовата запушалка надолу, като същевременно я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвинтената запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза PREZISTA

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да приемете PREZISTA

Ако установите това **в рамките на 6 часа**, трябва да вземете таблетките незабавно. Винаги ги приемайте с ритонавир и храна. Ако забележите **след 6 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след приема на PREZISTA и ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза PREZISTA и ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза PREZISTA и ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте да приемате PREZISTA, преди първо да се консултирате с Вашия лекар. Лекарствата против HIV може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

Съобщава се за проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи изследвания на кръвта преди да започнете лечението с PREZISTA. Ако имате инфекция с хроничен хепатит В или С, Вашият лекар трябва да прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб. Някои от тях са пожълтяване на Вашата кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпразнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане отдясно под ребрата.

Кожен обрив (по-често когато се прилага в комбинация с ралтегравир), сърбеж. Обривът обикновено е лек до умерен. Кожният обрив може също така да бъде симптом на рядко тежко състояние. Важно да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали PREZISTA трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции са диабет (чести) и възпаление на панкреаса (нечести).

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане, гадене, коремна болка или подуване, нарушение на храносмилането, изпускане на газове
- главоболие, уморяемост, замаяност, сънливост, скованост, изтръпване или болка в дланите или стъпалата, загуба на сила, трудно заспиване.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в гърдите, промени в електрокардиограмата, учестен сърдечен пулс,
- намалена или неестествена чувствителност на кожата, усещане на „иглички” в крайниците, нарушено внимание, загуба на паметта, проблеми с равновесието
- затруднено дишане, кашлица, кръвотечение от носа, дразнене в гърлото
- възпаление на стомаха или устата, киселини, гадене, сухота в устата, дискомфорт в корема, запек, оригване
- бъбречна недостатъчност, камъни в бъбреците, затруднено отделяне на урина, често или прекомерно отделяне на урина, понякога през нощта

- уртикария, тежък оток на кожата и други тъкани (най-често на устните или на очите), екзема, обилно потене, нощно изпотяване, косопад, акне, лющеща се кожа, оцветяване на ноктите
- мускулни болки, мускулни крампи или слабост, болки в крайниците, остеопороза
- отслабване на функцията на щитовидната жлеза. Това се установява с изследване на кръвта
- високо кръвно налягане, зачервяване на лицето
- червени или сухи очи
- треска, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- еректилна дисфункция, уголемяване на гърдите
- проблеми със съня, сънливост, депресия, тревожност, необичайни сънища, понижено желание за секс

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните жлези, повишен брой на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- сърдечен удар, забавен сърдечен пулс, сърцебиене
- нарушение на зрението
- студени тръпки, неестествено усещане
- чувство на обърканост и дезориентация, промени в настроението, безпокойство
- прималяване, епилептични припадъци, промяна или загуба на вкуса
- афти в устата, повръщане на кръв, възпаление на устните, сухи устни, обложен език
- хрема
- кожни лезии, суха кожа
- скованост на мускулите или ставите, ставни болки с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични изследвания. Това се установява с резултатите от изследване на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви обясни това. Например: висок брой на някои бели кръвни клетки
- бъбречно заболяване в следствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както PREZISTA. Това са:

- мускулни болки, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PREZISTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

PREZISTA не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PREZISTA

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 150 милиграма дарунавир (като етанолат).
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон, магнезиев стеарат. Покритието на таблетката съдържа поли(винил алкохол) – частично хидролизиран, макрогол 3350, титанов диоксид (E171), талк.

Как изглежда PREZISTA и какво съдържа опаковката

Филмирана, бяла таблетка с овална форма, върху едната страна е отбелязано TMC, а върху другата 150. Във всяка пластмасова бутилка се съдържат 240 таблетки. PREZISTA се предлага и като филмирани таблетки 75 милиграма, 400 милиграма, 600 милиграма и 800 милиграма и 100 милиграма на милилитър перорална суспензия.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

Производител:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

PREZISTA 400 mg филмирани таблетки дарунавир (darunavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA
3. Как да приемате PREZISTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PREZISTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва

Какво представлява PREZISTA?

PREZISTA съдържа активното вещество дарунавир. PREZISTA представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. PREZISTA действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще подобри имунната Ви система и намалява риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

За какво се използва?

PREZISTA 400 милиграма таблетки се използва за лечение на възрастни и деца (на възраст 3 и повече години с тегло поне 40 килограма), които са инфектирани с ХИВ и

- които не са използвали антиретровирусни лекарства преди това.
- при определени пациенти, които преди това са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това).

PREZISTA трябва да се приема в комбинация с ниска доза кобицистат или ритонавир и други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас каква комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA

Не приемайте PREZISTA

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към кобицистат или ритонавир.
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате, включително за тези, които се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се прилагат върху кожата.

Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства:

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за преминаване към друго лекарство.

Лекарство	Предназначение на лекарството
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Астемизол</i> или <i>терфенадин</i>	за лечение на алергични симптоми
<i>Триазолам</i> и <i>перорално приложен</i> (приет през устата) <i>мидазолам</i>	за да Ви помогне да спите и/или за облекчаване на безпокойството
<i>Цизаприд</i>	за лечение на някои стомашни заболявания
<i>Колхицин</i> (ако имате проблем с бъбреците и/или черния дроб)	за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска
<i>Луразидон</i> , <i>пимозид</i> , <i>кветиапин</i> или <i>сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Алкалоиди от растението мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</i>	за понижаване на нивото на холестерола
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
Комбинираният продукт <i>лопинавир/ритонавир</i>	това лекарство против СПИН, принадлежи към същата група като PREZISTA
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфутозин</i>	за лечение на уголемена простата
<i>Силденафил</i>	за лечение на белодробна хипертония (високо кръвно налягане в артериите на белите дробове)
<i>Тикагрелор</i>	предотвратява слепването на тромбоцитите при лечението на пациенти с анамнеза за инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

Не комбинирайте PREZISTA с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете PREZISTA.

PREZISTA не лекува ХИВ-инфекцията.

Лицата, които приемат PREZISTA, може въпреки това да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Лицата, които приемат PREZISTA, може да получат кожен обрив. Обривът рядко е тежък или потенциално животозастрашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако получите обрив.

При пациенти, приемащи PREZISTA и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение
Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако преди сте имали **проблеми с черния си дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате PREZISTA.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. PREZISTA може да повиши нивата на захарта в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и история на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволявайки му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията Ви. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща от ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Уведомете Вашия лекар, ако страдате от **хемофилия**. PREZISTA може да повиши риска от кървене.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте **алергичен(а) към сулфонамиди** (например употребявани за лечение на някои инфекции).
- Уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви **мускулно-скелетни проблеми**. Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (умиране на костна тъкан предизвикано от липса на кръвоснабдяване към костите). Продължителността на комбинираната антиретровирусната терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силната имуносупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите на остеонекроза са скованост в ставите, болки в ставите (особено тазобедрената става, коляното, рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

Хора в старческа възраст

PREZISTA е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако попадате в тази възрастова група, моля, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате PREZISTA.

Деца и юноши

PREZISTA 400 милиграма таблетки не се употребява при деца на възраст под 3 години и тегло под 40 килограма.

Други лекарства и PREZISTA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с PREZISTA. Те са изброени по-горе, в абзаца, озаглавен **“Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства:”**.

В повечето случаи PREZISTA може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [например нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и

инхибитори на сливането (FI)]. PREZISTA с кобицистат или ритонавир не са изследвани с всички протеазни инхибитори и не трябва да се приемат с други ХИВ протеазни инхибитори. В някои случаи може да се наложи промяна в дозирането на другите лекарства. Следователно, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства могат да бъдат комбинирани.

Ефектите на PREZISTA може да намалееят, ако приемате някое от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ инфекция)
- *Рифапентин, рифабутин* (лекарства за лечение на някои инфекции като туберкулоза)
- *Саквинавир* (ХИВ инфекция).

Ефектите на други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате PREZISTA, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дисопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, нифедипин, никардипин, пропafenон, тимолол, верапамил* (за сърдечни заболявания) тъй като терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да се увеличат.
- *Апиксабан, дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. PREZISTA може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. PREZISTA може да повиши риска от повишаване на нивата на калий от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват нивата на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени кой режим за намаляване на холестерола е най-добър за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. Ако не може да се използват алтернативи, те трябва да се употребяват само след медицински преглед и под строго наблюдение от Вашия лекар за нежелани реакции от кортикостероидите.
- *Бупренорфин/налоксон* (лекарства за лечение на зависимост от опиоиди)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артемизинин/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак)
- *Силденафил, тадалафил, вardenфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция).
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка)
- *Фезотеродин, солифенацин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, тъй като техният терапевтичен ефект и нежеланите реакции или тези на PREZISTA може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след медицинска преценка
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, варденафил, тадалафил* (при еректилна дисфункция или белодробна хипертония)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Маравирок* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Метадон* (за лечение на зависимост от опиати)
- *Карбамазепин, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Бозентан* (за лечение на белодробна хипертония)
- *Бупирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золпидем* (успокоителни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)
- *Метформин* (за лечение на диабет тип 2).

Това **не** е пълен списък на лекарствата. Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

PREZISTA с храна и напитки

Вижте точка 3 “Как да приемате PREZISTA”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат PREZISTA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян(а) след приема на PREZISTA.

Таблетките PREZISTA съдържат сънсет жълто FCF (E110), което може да предизвика алергични реакции.

PREZISTA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате PREZISTA

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Дори да се почувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

След началото на лечението дозата или лекарствената форма не трябва да се променя и лечението не трябва да се прекратява без указания от лекар.

PREZISTA 400 милиграма таблетки трябва да се използват само за изграждането на схема от 800 милиграма веднъж дневно.

Доза за възрастни, които досега не са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Обичайната доза PREZISTA е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) веднъж дневно.

Трябва да приемате PREZISTA всеки ден и винаги в комбинация с кобицистат 150 милиграма или 100 милиграма ритонавир, както и с храна. Действието на PREZISTA не е ефективно без кобицистат или ритонавир и храна. Трябва да се нахраните или да приемете лека храна 30 минути преди приема на Вашата доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир. Видът на храната не е от значение. Дори да се почувствате по-добре, не спирайте приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

Инструкции за възрастни

- Приемайте две таблетки от 400 милиграма едновременно, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте PREZISTA винаги заедно със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте PREZISTA с храна.
- Поглъщайте таблетките с течност, например с вода или мляко.
- Приемайте останалите си лекарства за HIV, прилагани едновременно с PREZISTA и кобицистат или ритонавир, съгласно препоръките на Вашия лекар.
- PREZISTA 100 милиграма на милилитър перорална суспензия е създадена за употреба при деца, но в някои случаи може да се употребява и от възрастни.

Доза за възрастни, които са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Дозата е или:

- 800 милиграма PREZISTA (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка съдържаща 800 милиграма PREZISTA) заедно със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир веднъж дневно;
ИЛИ
- 600 милиграма PREZISTA заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно.

Моля, обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат с тегло поне 40 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

- Обичайната доза PREZISTA е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 милиграма кобицистат веднъж дневно.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат с тегло поне 40 килограма, които са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Дозата е:

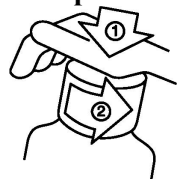
- 800 милиграма PREZISTA (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 милиграма кобицистат веднъж дневно
ИЛИ
- 600 милиграма PREZISTA заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно.

Моля, обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Указания за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат с тегло поне 40 килограма

- Приемайте 800 милиграма PREZISTA (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) едновременно, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте PREZISTA винаги заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 милиграма кобицистат.
- Приемайте PREZISTA с храна.
- Преглъщайте таблетките с течност, например вода или мляко.
- Приемайте Вашите други лекарства за HIV, прилагани в комбинация с PREZISTA и ритонавир или кобицистат, както Ви е предписал Вашият лекар.

Отстраняване на защитена от деца запушалка



Пластмасовата бутилка е затворена със защитена от деца запушалка и трябва да бъде отворена по следния начин:

- Натиснете пластмасовата запушалка надолу, като същевременно я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвинтената запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза PREZISTA

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да приемете PREZISTA

Ако установите това **в рамките на 12 часа**, трябва да вземете таблетките незабавно. Винаги ги приемайте с кобицистат или ритонавир и храна. Ако забележите **след 12 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте да приемате PREZISTA, преди първо да се консултирате с Вашия лекар.

Лекарствата против HIV може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар, ако развиете някоя от нежеланите реакции по-долу.

Съобщава се за проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи изследвания на кръвта преди да започнете лечението с PREZISTA. Ако имате инфекция с хроничен хепатит В или С, Вашият лекар трябва да прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб. Някои от тях са пожълтяване на Вашата кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпражнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане отдясно под ребрата.

Кожен обрив (по-често когато се прилага в комбинация с ралтегравир), сърбеж. Обривът обикновено е лек до умерен. Кожният обрив може също така да бъде симптом на рядко тежко състояние. Важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали PREZISTA трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции са диабет (чести) и възпаление на панкреаса (нечести).

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане, гадене, коремна болка или подуване, нарушение на храносмилането, изпускане на газове
- главоболие, уморямост, замаяност, сънливост, скованост, изтръпване или болка в дланите или стъпалата, загуба на сила, трудно заспиване.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в гърдите, промени в електрокардиограмата, учестен сърдечен пулс,
- намалена или неестествена чувствителност на кожата, усещане на „иглички” в крайниците, нарушено внимание, загуба на паметта, проблеми с равновесието
- затруднено дишане, кашлица, кръвотечение от носа, дразнене в гърлото
- възпаление на стомаха или устата, киселини, гадене, сухота в устата, дискомфорт в корема, запек, оригване
- бъбречна недостатъчност, камъни в бъбреците, затруднено отделяне на урина, често или прекомерно отделяне на урина, понякога през нощта
- уртикария, тежък оток на кожата и други тъкани (най-често на устните или на очите), екзема, обилно потене, нощно изпотяване, косопад, акне, лющеща се кожа, оцветяване на ноктите
- мускулни болки, мускулни крампи или слабост, болки в крайниците, остеопороза
- отслабване на функцията на щитовидната жлеза. Това се установява с изследване на кръвта
- високо кръвно налягане, зачервяване на лицето
- червени или сухи очи
- треска, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка

- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- еректилна дисфункция, уголемяване на гърдите
- проблеми със съня, сънливост, депресия, тревожност, необичайни сънища, понижено желание за секс

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните жлези, повишен брой на еозинофили (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- сърдечен удар, забавен сърдечен пулс, сърцебиене
- нарушение на зрението
- студени тръпки, неестествено усещане
- чувство на обърканост и дезориентация, промени в настроението, безпокойство
- примаяване, епилептични припадъци, промяна или загуба на вкуса
- афти в устата, повръщане на кръв, възпаление на устните, сухи устни, обложен език
- хрема
- кожни лезии, суха кожа
- скованост на мускулите или ставите, ставни болки с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични изследвания. Това се установява с резултатите от изследване на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви обясни това. Например: висок брой на някои бели кръвни клетки
- бъбречно заболяване в следствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както PREZISTA. Това са:

- мускулни болки, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PREZISTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

PREZISTA не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PREZISTA

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 400 милиграма дарунавир като етанолат.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон, магнезиев стеарат. Покритието на таблетката съдържа поли(винил алкохол) – частично хидролизиран, макрогол 3350, титанов диоксид (E171), талк, сънсет жълто FCF (E110).

Как изглежда PREZISTA и какво съдържа опаковката

Филмирана, светлооранжева таблетка с овална форма, върху едната страна е отбелязано TMC, а върху другата 400MG. Във всяка пластмасова бутилка се съдържат 60 таблетки. PREZISTA се предлага също като 75 милиграма, 150 милиграма, 600 милиграма и 800 милиграма филмирани таблетки и 100 милиграма на милилитър перорална суспензия.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

Производител:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

PREZISTA 600 mg филмирани таблетки дарунавир (darunavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA
3. Как да приемате PREZISTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PREZISTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва

Какво представлява PREZISTA?

PREZISTA съдържа активното вещество дарунавир. PREZISTA представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. PREZISTA действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще подобри имунната Ви система и намалява риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

За какво се използва?

PREZISTA се използва за лечение на възрастни и деца на 3 години и повече, с тегло поне 15 килограма, които са инфектирани с ХИВ и които вече са използвали други антиретровирусни лекарства.

PREZISTA трябва да се приема в комбинация с ниска доза ритонавир и други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас каква комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA

Не приемайте PREZISTA

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към ритонавир.
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате, включително за тези, които се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се прилагат върху кожата.

Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за преминаване към друго лекарство.

Лекарство	Предназначение на лекарството
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Астемизол</i> или <i>терфенадин</i>	за лечение на алергични симптоми
<i>Триазолам</i> и <i>перорално приложен</i> (приет през устата) <i>мидазолам</i>	за да Ви помогне да спите и/или за облекчаване на безпокойството
<i>Цизаприд</i>	за лечение на някои стомашни заболявания
<i>Колхицин</i> (ако имате проблем с бъбреците и/или черния дроб)	за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска
<i>Луразидон</i> , <i>пимозид</i> , <i>кветиапин</i> или <i>сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Алкалоиди от растението мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</i>	за понижаване на нивото на холестерола
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
Комбинираният продукт <i>лопинавир/ритонавир</i>	това лекарство против СПИН, принадлежи към същата група като PREZISTA
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфузозин</i>	за лечение на уголемена простата
<i>Силденафил</i>	за лечение на белодробна хипертония (високо кръвно налягане в артериите на белите дробове)
<i>Тикагрелор</i>	предотвратява слепването на тромбоцитите при лечението на пациенти с анамнеза за инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

Не комбинирайте PREZISTA с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете PREZISTA.

PREZISTA не лекува ХИВ-инфекцията.

Лицата, които приемат PREZISTA, може въпреки това да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Лицата, които приемат PREZISTA, може да получат кожен обрив. Обривът рядко е тежък или потенциално животозастрашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако получите обрив.

При пациенти, приемащи PREZISTA и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение
Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако преди сте имали **проблеми с черния си дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате PREZISTA.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. PREZISTA може да повиши нивата на захарта в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и история на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрене на имунния отговор на организма, позволявайки му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията Ви. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща от ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Уведомете Вашия лекар, ако страдате от **хемофилия**. PREZISTA може да повиши риска от кървене.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте **алергичен(а) към сулфонамиди** (например употребявани за лечение на някои инфекции).
- Уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви **мускулно-скелетни проблеми**. Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (умиране на костна тъкан предизвикано от липса на кръвоснабдяване към костите). Продължителността на комбинираната антиретровирусната терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силната имуносупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите на остеонекроза са скованост в ставите, болки в ставите (особено тазобедрената става, коляното, рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

Хора в старческа възраст

PREZISTA е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако попадате в тази възрастова група, моля, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате PREZISTA.

Деца

PREZISTA не е предназначен за употреба при деца на възраст под 3 години или с тегло под 15 килограма.

Други лекарства и PREZISTA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с PREZISTA. Те са изброени по-горе, в абзаца, озаглавен **“Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства:”**.

В повечето случаи PREZISTA може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [например нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. PREZISTA с ритонавир не е изследван с всички протеазни инхибитори и не трябва да се приема с други ХИВ протеазни инхибитори. В някои случаи може да се наложи промяна в дозирането на другите лекарства. Следователно, винаги съобщавайте на

Вашият лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашият лекар кои лекарства могат да бъдат комбинирани.

Ефектите на PREZISTA могат да намалееят, ако приемате някое от следните лекарства.

Уведомете Вашият лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ инфекция)
- *Рифапентин, рифабутин* (лекарства за лечение на някои инфекции като туберкулоза)
- *Саквинавир* (ХИВ инфекция).

Ефектите на други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате PREZISTA, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашият лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дисопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, нифедипин, никардипин, пропafenон, тимолол, верапамил* (за сърдечни заболявания) тъй като терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да се увеличат.
- *Апиксабан, дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. PREZISTA може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. PREZISTA може да повиши риска от повишаване на нивата на калий от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват нивата на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени кой режим за намаляване на холестерола е най-добър за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. Ако не може да се използват алтернативи, те трябва да се употребяват само след медицински преглед и под строго наблюдение от Вашият лекар за нежелани реакции от кортикостероидите.
- *Бупренорфин/налоксон* (лекарства за лечение на зависимост от опиоиди)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артемизинин/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак)
- *Силденафил, тадалафил, вardenфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/пирбензавир* (за лечение на хепатит С инфекция)
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка)
- *Фезотеродин, солифеназин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на PREZISTA или на другите лекарства, могат да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след медицинска преценка
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, варденафил, тадалафил* (при еректилна дисфункция или белодробна хипертония)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Маравирок* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Метадон* (за лечение на зависимост от опиати)
- *Карбамазепин, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Бозентан* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золпидем* (успокоителни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния).

Това **не** е пълен списък на лекарствата. Кажете на Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

PREZISTA с храна и напитки

Вижте точка 3 “Как да приемате PREZISTA”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат PREZISTA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян(а) след приема на PREZISTA.

Таблетките PREZISTA съдържат сънсет жълто FCF (E110), което може да предизвика алергични реакции.

PREZISTA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате PREZISTA

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия

лекар, фармацевт или медицинска сестра. Дори да се почувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA и ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

След началото на лечението, дозата или лекарствената форма не трябва да се променя и лечението не трябва да се прекратява без указания от лекар.

Доза за възрастни, които досега не са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Ще Ви е необходима различна доза PREZISTA, която не може да се изпълни с таблетките от 600 милиграма. PREZISTA се предлага и в други концентрации.

Доза за възрастни, които някога са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Дозата е или:

- 600 милиграма PREZISTA заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно;
ИЛИ
- 800 милиграма PREZISTA (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. PREZISTA 400 милиграма и 800 милиграма таблетки трябва да се използват само за изграждането на режим от 800 милиграма веднъж дневно.

Моля, обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Указания за възрастни

- Приемайте PREZISTA винаги заедно с ритонавир. PREZISTA не може да действа правилно без ритонавир.
- Сутрин приемайте една таблетка от 600 милиграма PREZISTA, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Вечер приемайте една таблетка 600 милиграма PREZISTA, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте PREZISTA с храна. PREZISTA не може да действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.
- Преглъщайте таблетките с напитка, като вода или мляко.
- Таблетки PREZISTA 75 милиграма и 150 милиграма и 100 милиграма на милилитър перорална суспензия са предназначени за употреба при деца, но в някои случаи може да се употребяват и от възрастни.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с тегло поне 15 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Лекарят ще определи правилната единичнадневна доза в зависимост от теглото на детето (вижте таблицата по-долу). Тази доза не трябва да превишава препоръчителната доза за възрастни, която е 800 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Лекарят ще Ви информира какво количество PREZISTA таблетки и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето.

Тегло	Една доза PREZISTA е	Една доза ритонавир ^a е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма	100 милиграма
между 30 и 40 килограма	675 милиграма	100 милиграма
повече от 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

Доза за деца на възраст 3 и повече години, с тегло поне 15 kg, които са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Лекарят ще определи правилната доза в зависимост от теглото на детето (вижте таблицата по-долу). Лекарят ще определи дали доза веднъж дневно или доза два пъти дневно е подходяща за детето. Тази доза не трябва да надвишава препоръчаната доза за възрастни, която е

600 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно или 800 милиграма PREZISTA в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. Лекарят ще Ви информира колко на брой таблетки PREZISTA и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето Ви. Предлагат се таблетки с различно количество на активното вещество за изграждане на дозовия режим. PREZISTA е налична и под формата на перорална суспензия. Вашият лекар ще определи дали PREZISTA таблетки или перорална суспензия са подходящи за детето.

Дозировка два пъти дневно

Тегло	Една доза е
между 15 и 30 килограма	375 милиграма PREZISTA + 50 милиграма ритонавир два пъти дневно
между 30 и 40 килограма	450 милиграма PREZISTA + 60 милиграма ритонавир два пъти дневно
над 40 килограма*	600 милиграма PREZISTA + 100 милиграма ритонавир два пъти дневно

* За деца на възраст 12 и повече години с тегло поне 40 килограма, лекарят на Вашето дете ще определи дали може да се приложи PREZISTA 800 милиграма веднъж дневно. Тази доза не може да се приложи с таблетките от 600 милиграма. PREZISTA се предлага и в друго количество на активното вещество в дозова единица.

Дозировка веднъж дневно

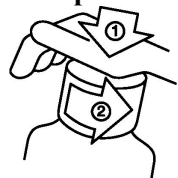
Тегло	Една доза PREZISTA е	Една доза ритонавир ^a е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма	100 милиграма
между 30 и 40 килограма	675 милиграма	100 милиграма
над 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

Указания за деца

- Детето трябва да приема PREZISTA винаги в комбинация с ритонавир. PREZISTA не действа правилно без ритонавир.
- Детето трябва да приема правилните дози PREZISTA и ритонавир два пъти дневно или веднъж дневно. Ако PREZISTA е предписан два пъти дневно детето трябва да приема една доза сутрин и една вечер. Лекарят ще определи подходящия дозов режим за Вашето дете.
- Детето трябва да приема PREZISTA с храна. PREZISTA не действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.
- Детето трябва да поглъща таблетките с напитка като вода или мляко.
- Таблетки PREZISTA 75 милиграма и 150 милиграма и 100 милиграма на милилитър перорална суспензия са предназначени за употреба при деца с тегло по-малко от 40 килограма, но може да се употребява и в някои случаи.

Отстраняване на защитена от деца запушалка



Пластмасовата бутилка е затворена със защитена от деца запушалка и трябва да бъде отворена по следния начин:

- Натиснете пластмасовата запушалка надолу, като същевременно я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвинтената запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза PREZISTA

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да приемете PREZISTA

Ако установите това **в рамките на 6 часа**, трябва да вземете Вашата пропусната доза незабавно. Винаги приемайте с ритонавир и храна. Ако забележите **след 6 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след приема на PREZISTA и ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза PREZISTA и ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза PREZISTA и ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте да приемате PREZISTA, преди първо да се консултирате с Вашия лекар.

Лекарствата против HIV може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

Съобщава се за проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи изследвания на кръвта преди да започнете лечението с PREZISTA. Ако имате инфекция с хроничен хепатит В или С, Вашият лекар трябва да прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб. Някои от тях са пожълтяване на Вашата кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпражнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане отдясно под ребрата.

Кожен обрив (по-често когато се прилага в комбинация с ралтегравир), сърбеж. Обривът обикновено е лек до умерен. Кожният обрив може също така да бъде симптом на рядко тежко състояние. Важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали PREZISTA трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции са диабет (чести) и възпаление на панкреаса (нечести).

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане, гадене, коремна болка или подуване, нарушение на храносмилането, изпускане на газове
- главоболие, уморяемост, замаяност, сънливост, скованост, изтръпване или болка в дланите или стъпалата, загуба на сила, трудно заспиване.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в гърдите, промени в електрокардиограмата, учестен сърдечен пулс,

- намалена или неестествена чувствителност на кожата, усещане на „иглички” в крайниците, нарушено внимание, загуба на паметта, проблеми с равновесието
- затруднено дишане, кашлица, кръвотечение от носа, дразнене в гърлото
- възпаление на стомаха или устата, киселини, гадене, сухота в устата, дискомфорт в корема, запек, оригване
- бъбречна недостатъчност, камъни в бъбреците, затруднено отделяне на урина, често или прекомерно отделяне на урина, понякога през нощта
- уртикария, тежък оток на кожата и други тъкани (най-често на устните или на очите), екзема, обилно потене, нощно изпотяване, косопад, акне, лющеща се кожа, оцветяване на ноктите
- мускулни болки, мускулни крампи или слабост, болки в крайниците, остеопороза
- отслабване на функцията на щитовидната жлеза. Това се установява с изследване на кръвта
- високо кръвно налягане, зачервяване на лицето
- червени или сухи очи
- треска, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- еректилна дисфункция, уголемяване на гърдите
- проблеми със съня, сънливост, депресия, тревожност, необичайни сънища, понижено желание за секс

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните жлези, повишен брой на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- сърдечен удар, забавен сърдечен пулс, сърцебиене
- нарушение на зрението
- студени тръпки, неестествено усещане
- чувство на обърканост и дезориентация, промени в настроението, безпокойство
- примамляване, епилептични припадъци, промяна или загуба на вкуса
- афти в устата, повръщане на кръв, възпаление на устните, сухи устни, обложен език
- хрема
- кожни лезии, суха кожа
- скованост на мускулите или ставите, ставни болки с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични изследвания. Това се установява с резултатите от изследване на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви обясни това. Например: висок брой на някои бели кръвни клетки
- бъбречно заболяване в следствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както PREZISTA. Това са:

- мускулни болки, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PREZISTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

PREZISTA не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PREZISTA

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 600 милиграма дарунавир като етанолат.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон, магнезиев стеарат. Покритието на таблетката съдържа поли(винил алкохол) – частично хидролизиран, макрогол 3350, титанов диоксид (E171), талк, сънсет жълто FCF (E110).

Как изглежда PREZISTA и какво съдържа опаковката

Филмирана, оранжева таблетка с овална форма, върху едната страна е отбелязано TMC, а върху другата 600MG. Във всяка пластмасова бутилка се съдържат 60 таблетки.

PREZISTA се предлага и като филмирани таблетки 75 милиграма, 150 милиграма, 400 милиграма и 800 милиграма и 100 милиграма на милилитър перорална суспензия.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

Производител:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

PREZISTA 800 mg филмирани таблетки дарунавир (darunavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA
3. Как да приемате PREZISTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PREZISTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PREZISTA и за какво се използва

Какво представлява PREZISTA?

PREZISTA съдържа активното вещество дарунавир. PREZISTA представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. PREZISTA действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще подобри имунната Ви система и намалява риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

За какво се използва?

PREZISTA 800 милиграма таблетки се използва за лечение на възрастни и деца (на възраст 3 и повече години с тегло поне 40 килограма), които са инфектирани с ХИВ и

- които не са използвали антиретровирусни лекарства преди това.
- при определени пациенти, които преди това са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това).

PREZISTA трябва да се приема в комбинация с ниска доза кобицистат или ритонавир и други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас каква комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREZISTA

Не приемайте PREZISTA

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към кобицистат или ритонавир.
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате, включително за тези, които се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се прилагат върху кожата.

Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства:

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за преминаване към друго лекарство.

Лекарство	Предназначение на лекарството
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Астемизол</i> или <i>терфенадин</i>	за лечение на алергични симптоми
<i>Триазолам</i> и <i>перорално приложен</i> (приет през устата) <i>мидазолам</i>	за да Ви помогне да спите и/или за облекчаване на безпокойството
<i>Цизаприд</i>	за лечение на някои стомашни заболявания
<i>Колхицин</i> (ако имате проблем с бъбреците и/или черния дроб)	за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска
<i>Луразидон</i> , <i>пимозид</i> , <i>кветиапин</i> или <i>сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Алкалоиди от растението мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</i>	за понижаване на нивото на холестерола
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
Комбинираният продукт <i>лопинавир/ритонавир</i>	това лекарство против СПИН, принадлежи към същата група като PREZISTA
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфутозин</i>	за лечение на уголемена простата
<i>Силденафил</i>	за лечение на белодробна хипертония (високо кръвно налягане в артериите на белите дробове)
<i>Тикагрелор</i>	предотвратява слепването на тромбоцитите при лечението на пациенти с анамнеза за инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

Не комбинирайте PREZISTA с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете PREZISTA.

PREZISTA не лекува ХИВ-инфекцията.

Лицата, които приемат PREZISTA, може въпреки това да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Лицата, които приемат PREZISTA, може да получат кожен обрив. Обривът рядко е тежък или потенциално животозастрашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако получите обрив.

При пациенти, приемащи PREZISTA и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение
Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако преди сте имали **проблеми с черния си дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате PREZISTA.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. PREZISTA може да повиши нивата на захарта в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и история на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволявайки му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията Ви. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща от ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Уведомете Вашия лекар, ако страдате от **хемофилия**. PREZISTA може да повиши риска от кървене.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте **алергичен(а) към сулфонамиди** (например употребявани за лечение на някои инфекции).
- Уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви **мускулно-скелетни проблеми**. Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (умиране на костна тъкан предизвикано от липса на кръвоснабдяване към костите). Продължителността на комбинираната антиретровирусната терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силната имunosупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите на остеонекроза са скованост в ставите, болки в ставите (особено тазобедрената става, коляното, рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

Хора в старческа възраст

PREZISTA е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако попадате в тази възрастова група, моля, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате PREZISTA.

Деца и юноши

PREZISTA 800 милиграма таблетки не се употребява при деца и юноши на възраст под 3 години и тегло под 40 килограма.

Други лекарства и PREZISTA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с PREZISTA. Те са изброени по-горе, в абзаца, озаглавен **“Не комбинирайте PREZISTA с никое от следните лекарства:”**.

В повечето случаи PREZISTA може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [например нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и

инхибитори на сливането (FI)]. PREZISTA с кобицистат или ритонавир не са изследвани с всички протеазни инхибитори и не трябва да се приемат с други ХИВ протеазни инхибитори. В някои случаи може да се наложи промяна в дозирането на другите лекарства. Следователно, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства могат да бъдат комбинирани.

Ефектите на PREZISTA може да намалее, ако приемате някое от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ инфекция)
- *Рифапентин, рифабутин* (лекарства за лечение на някои инфекции като туберкулоза)
- *Саквинавир* (ХИВ инфекция).

Ефектите на други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате PREZISTA, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дисопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, нифедипин, никардипин, пропафенон, тимолол, верапамил* (за сърдечни заболявания) тъй като терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да се увеличат.
- *Апиксабан, дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. PREZISTA може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. PREZISTA може да повиши риска от повишаване на нивата на калий от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват нивата на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени кой режим за намаляване на холестерола е най-добър за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. Ако не може да се използват алтернативи, те трябва да се употребяват само след медицински преглед и под строго наблюдение от Вашия лекар за нежелани реакции от кортикостероидите.
- *Бупренорфин/налоксон* (лекарства за лечение на зависимост от опиоиди)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артемизинин/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак)
- *Силденафил, тадалафил, вardenфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция)
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка)
- *Фезотеродин, солифенацин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, тъй като техният терапевтичен ефект и нежеланите реакции или тези на PREZISTA може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва за хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след медицинска преценка
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, варденафил, тадалафил* (при еректилна дисфункция или белодробна хипертония)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Маравирок* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Метадон* (за лечение на зависимост от опиати)
- *Карбамазепин, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Бозентан* (за лечение на белодробна хипертония)
- *Бупирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золпидем* (успокоителни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)
- *Метформин* (за лечение на диабет тип 2).

Това **не** е пълен списък на лекарствата. Кажете на Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

PREZISTA с храна и напитки

Вижте точка 3 “Как да приемате PREZISTA ”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат PREZISTA с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат PREZISTA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян(а) след приема на PREZISTA.

PREZISTA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате PREZISTA

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Дори да се почувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

След започване на лечението дозата или лекарствената форма не трябва да се променя и лечението не трябва да се прекратява без указания от лекар.

PREZISTA 800 милиграма таблетки са предназначени за приложение само веднъж дневно.

Доза за възрастни, които досега не са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Обичайната доза PREZISTA е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) веднъж дневно. Трябва да приемате PREZISTA всеки ден и винаги в комбинация със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир, както и с храна. Действието на PREZISTA не е ефективно без кобицистат или ритонавир и храна. Трябва да се нахраните или да приемете лека храна 30 минути преди приема на Вашата доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир. Видът на храната не е от значение. Дори да се почувствате по-добре, не спирайте приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

Инструкции за възрастни

- Приемайте една таблетка от 800 милиграма по едно и също време, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте PREZISTA винаги заедно със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте PREZISTA с храна.
- Поглъщайте таблетката с течност, например с вода или мляко.
- Приемайте останалите си лекарства за HIV, прилагани едновременно с PREZISTA и кобицистат или ритонавир, съгласно препоръките на Вашия лекар.
- PREZISTA 100 милиграма на милилитър перорална суспензия е създадена за употреба при деца, но в някои случаи може да се употребява и от възрастни.

Доза за възрастни, които са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)

Дозата е или:

- 800 милиграма PREZISTA (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка съдържаща 800 милиграма PREZISTA) заедно със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир веднъж дневно;
ИЛИ
- 600 милиграма PREZISTA заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно.

Обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат с тегло поне 40 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

- Обичайната доза PREZISTA е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 милиграма кобицистат веднъж дневно.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат с тегло поне 40 килограма, които са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Дозата е:

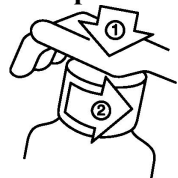
- 800 милиграма PREZISTA (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 милиграма кобицистат веднъж дневно
ИЛИ
- 600 милиграма PREZISTA заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно.

Моля, обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Указания за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години прием на кобицистат с тегло поне 40 килограма

- Приемайте 800 милиграма PREZISTA (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма PREZISTA или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма PREZISTA) едновременно, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте PREZISTA винаги в комбинация със 100 милиграма ритонавир или 150 милиграма кобицистат.
- Приемайте PREZISTA с храна.
- Преглъщайте таблетките с течност, например вода или мляко.
- Приемайте Вашите други лекарства за ХИВ, прилагани в комбинация с PREZISTA и ритонавир или кобицистат, както Ви е предписал Вашият лекар.

Отстраняване на защитена от деца запушалка



Пластмасовата бутилка е затворена със защитена от деца запушалка и трябва да бъде отворена по следния начин:

- Натиснете пластмасовата запушалка надолу, като същевременно я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвинтената запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза PREZISTA

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да приемете PREZISTA

Ако установите това **в рамките на 12 часа**, трябва да вземете таблетките незабавно. Винаги ги приемайте с кобицистат или ритонавир и храна. Ако забележите **след 12 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след приема на PREZISTA и кобицистат или ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза PREZISTA и кобицистат или ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте да приемате PREZISTA, преди първо да се консултирате с Вашия лекар.

Лекарствата против HIV може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на PREZISTA. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар, ако развиете някоя от нежеланите реакции по-долу.

Съобщава се за проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи изследвания на кръвта преди да започнете лечението с PREZISTA. Ако имате инфекция с хроничен хепатит В или С, Вашият лекар трябва да прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб. Някои от тях са пожълтяване на Вашата кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпражнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане отдясно под ребрата.

Кожен обрив (по-често когато се прилага в комбинация с ралтегравир), сърбеж. Обривът обикновено е лек до умерен. Кожният обрив може също така да бъде симптом на рядко тежко състояние. Важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали PREZISTA трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции са диабет (чести) и възпаление на панкреаса (нечести).

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане, гадене, коремна болка или подуване, нарушение на храносмилането, изпускане на газове
- главоболие, уморямост, замаяност, сънливост, скованост, изтръпване или болка в дланите или стъпалата, загуба на сила, трудно заспиване.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в гърдите, промени в електрокардиограмата, учестен сърдечен пулс,
- намалена или неестествена чувствителност на кожата, усещане на „иглички” в крайниците, нарушено внимание, загуба на паметта, проблеми с равновесието
- затруднено дишане, кашлица, кръвотечение от носа, дразнене в гърлото
- възпаление на стомаха или устата, киселини, гадене, сухота в устата, дискомфорт в корема, запек, оригване
- бъбречна недостатъчност, камъни в бъбреците, затруднено отделяне на урина, често или прекомерно отделяне на урина, понякога през нощта
- уртикария, тежък оток на кожата и други тъкани (най-често на устните или на очите), екзема, обилно потене, нощно изпотяване, косопад, акне, лющеща се кожа, оцветяване на ноктите
- мускулни болки, мускулни крампи или слабост, болки в крайниците, остеопороза
- отслабване на функцията на щитовидната жлеза. Това се установява с изследване на кръвта
- високо кръвно налягане, зачервяване на лицето
- червени или сухи очи
- треска, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- еректилна дисфункция, уголемяване на гърдите

- проблеми със съня, сънливост, депресия, тревожност, необичайни сънища, понижено желание за секс.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните жлези, повишен брой на еозинофили (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- сърдечен удар, забавен сърдечен пулс, сърцебиене
- нарушение на зрението
- студени тръпки, неестествено усещане
- чувство на обърканост и дезориентация, промени в настроението, безпокойство
- прималвяване, епилептични припадъци, промяна или загуба на вкуса
- афти в устата, повръщане на кръв, възпаление на устните, сухи устни, обложен език
- хрема
- кожни лезии, суха кожа
- скованост на мускулите или ставите, ставни болки с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични изследвания. Това се установява с резултатите от изследване на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви обясни това. Например: висок брой на някои бели кръвни клетки
- бъбречно заболяване в следствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както PREZISTA. Това са:

- мускулни болки, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PREZISTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

PREZISTA не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PREZISTA

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 800 милиграма дарунавир като етанолат.

- Другите съставки са: микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон, магнезиев стеарат, хипромелоза. Покритието на таблетката съдържа поли(винил алкохол) – частично хидролизиран, макрогол 3350, титанов диоксид (E171), талк, железен оксид, червен (E172).

Как изглежда PREZISTA и какво съдържа опаковката

Филмирана, тъмночервена таблетка с овална форма, върху едната страна е отбелязано Т, а върху другата 800. Във всяка пластмасова бутилка се съдържат 30 таблетки. PREZISTA 800 mg таблетки се предлага в опаковки съдържащи една бутилка или три бутилки в кутия. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

PREZISTA се предлага също като 75 милиграма, 150 милиграма, 400 милиграма и 600 милиграма филмирани таблетки и 100 милиграма на милилитър перорална суспензия.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

Производител:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.