

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREZISTA 100 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje darunavirum 100 mg (jako darunaviri ethanolas).

Pomocná látka se známým účinkem: sodná sůl methylparabenu (E219) 3,43 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Bílá až téměř bílá neprůhledná suspenze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PREZISTA podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě pacientů s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiency (HIV-1) u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg (viz bod 4.2).

Přípravek PREZISTA podávaný současně s kobicistatem je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiency (HIV-1) (viz bod 4.2).

Při rozhodování o zahájení léčby přípravkem PREZISTA současně s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru má být pečlivě posouzen dosavadní způsob léčby jednotlivých pacientů a schéma mutací souvisejících s různými látkami. K nasazení přípravku PREZISTA mají vést genotypové a fenotypové testy (jsou-li k dispozici) a anamnéza (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena ošetřujícím lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce. Po zahájení léčby přípravkem PREZISTA je nutno pacienty upozornit, aby neměnili dávkování, lékovou formu nebo neukončovali léčbu bez rady s ošetřujícím lékařem.

Profil interakcí darunaviru závisí na tom, zda se ritonavir nebo kobicistat používá ke zlepšení farmakokinetiky. Darunavir proto může mít různé kontraindikace a doporučení pro kombinaci s dalšími léčivými přípravky závisí na tom, zda je účinek látky zvýšen ritonavirem nebo kobicistatem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Dávkování

Přípravek PREZISTA musí být vždy podáván perorálně s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru za účelem zvýšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Z tohoto důvodu musí být vždy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA přihlédnuto k údajům uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu nebo ritonaviru. Kobicistat

není indikován v dávkovacím režimu dvakrát denně ani k užití u pediatrické populace mladší 12 let a s tělesnou hmotností méně než 40 kg.

Dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky

Doporučené dávkování je 800 mg jednou denně se 150 mg kobicistatu jednou denně nebo 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem.

Dospělí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky

Doporučené dávkování je 600 mg dvakrát denně současně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně spolu s jídlem.

Dávkovací režim 800 mg jednou denně současně se 150 mg kobicistatu jednou denně nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně, podávaných spolu s jídlem lze použít u pacientů s předchozí expozicí antiretrovirotikům, ale u kterých nejsou přítomny mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$.

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

Není-li dostupné testování genotypu HIV-1, je doporučené dávkování přípravku PREZISTA 600 mg dvakrát denně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně spolu s jídlem.

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky (od 3 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 15 kg)

Doporučené dávkování přípravku PREZISTA užívaného s ritonavirem nebo kobicistatem užívanými s jídlem v závislosti na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů je uvedeno v tabulce níže. Dávka kobicistatu podávaná spolu s přípravkem PREZISTA u dětí mladších než 12 let věku nebyla stanovena.

Doporučené dávky pro dosud neléčené pediatrické pacienty (3 až 17 let) přípravku PREZISTA a ritonaviru^a nebo kobicistatu^b	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (jednou denně s jídlem)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviru jednou denně
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviru jednou denně
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviru jednou denně nebo 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tableta) kobicistatu ^b jednou denně

^a s perorálním roztokem ritonaviru: 80 mg/ml

^b dospívající ve věku 12 let a starší

^c zaokrouhleno směrem nahoru pro vhodnější dávkování suspenze

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky (3 až 17 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg)

Je doporučeno užívat přípravek PREZISTA dvakrát denně současně s ritonavirem.

Je doporučeno užívat přípravek PREZISTA jednou denně současně s ritonavirem nebo kobicistatem podávanými spolu s jídlem u pacientů s předchozí expozicí antiretrovirotikům, bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$.

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

Dávkování přípravku PREZISTA užívaného s ritonavirem nebo kobicistatem závislé na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů je uvedeno v tabulce níže. Doporučená dávka přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru nesmí přesáhnout doporučenou dávku pro dospělé (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně). Dávka přípravku PREZISTA s kobicistatem u dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je

800 mg/150 mg jednou denně, užívaná s jídlem. Dávka kobicistatu, která má být užívána společně s přípravkem PREZISTA u dětí mladších 12 let nebyla stanovena.

Doporučená dávka přípravku PREZISTA a ritonaviru^a nebo kobicistatu^b pro již dříve léčené pediatrické pacienty (3 až 17 let)		
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (jednou denně s jídlem)	Dávka (dvakrát denně s jídlem)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviru jednou denně	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonaviru dvakrát denně
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviru jednou denně	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonaviru dvakrát denně
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviru jednou denně nebo 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tableta) kobicistatu ^b jednou denně	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviru dvakrát denně

^a s ritonavirem perorálním roztokem: 80 mg/ml

^b dospívající ve věku 12 let a starší

^c zaokrouhлено směrem nahoru pro vhodnější dávkování suspenze

U již dříve léčených pediatrických pacientů je doporučeno testování genotypu HIV. Nicméně pokud není možné testování genotypu, je u HIV pediatrických pacientů dosud neléčených inhibitory proteázy doporučen dávkovací režim přípravku PREZISTA (užívaného s ritonavirem nebo kobicistatem) jednou denně a u HIV pacientů již dříve léčených inhibitory proteázy je doporučen dávkovací režim přípravku PREZISTA užívaného s ritonavirem dvakrát denně.

Perorální suspenzi PREZISTA mohou užívat pacienti, kteří nejsou schopni polykat tablety PREZISTA. PREZISTA je také dostupná jako 75mg, 150mg, 400mg, 600mg a 800mg potahované tablety.

Doporučení při vynechání dávky

Následující doporučení je založeno na poločasů darunaviru v přítomnosti kobicistatu nebo ritonaviru a na doporučeném přibližně 12hodinovém intervalu dávkování (při režimu dvakrát denně) nebo přibližně 24hodinovém intervalu (při režimu jednou denně).

- Užívá-li se dávkovací režim dvakrát denně: v případě vynechání dávky přípravku PREZISTA a/nebo ritonaviru do 6 hodin od doby obvyklého užívání má být pacient poučen, aby užil předepsanou dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru spolu s jídlem co nejdříve. Pokud si vynechání uvědomí za dobu delší než 6 hodin od obvyklého užívání, nemá již zapomenutou dávku užívat, ale má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.
- Užívá-li se dávkovací režim jednou denně: v případě vynechání dávky přípravku PREZISTA a/nebo kobicistatu nebo ritonaviru do 12 hodin od doby obvyklého užívání má být pacient poučen, aby užil předepsanou dávku přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru spolu s jídlem co nejdříve. Pokud si vynechání uvědomí za dobu delší než 12 hodin od obvyklého užívání, nemá již zapomenutou dávku užívat, ale má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Pokud bude pacient během 4 hodin po užití přípravku zvracet, je nutno co nejdříve užít další dávku přípravku PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem spolu s jídlem. Pokud bude pacient zvracet po více než 4 hodinách po užití přípravku, nebude do doby plánovaného příštího pravidelného podání další dávku přípravku PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem potřebovat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním v této populaci jsou omezené, proto má být přípravek PREZISTA v této skupině užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Darunavir je metabolizován játry. U pacientů s lehkou (Child-Pugh třída A) nebo středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování, přípravek PREZISTA je však u těchto pacientů nutno používat s opatrností. Pro pacienty se těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Těžká porucha funkce jater by mohla vést ke zvýšení expozice darunaviru a zhoršení bezpečnostního profilu. Přípravek PREZISTA se proto nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru (viz body 4.4 a 5.2). Kobicistat nebyl studován u pacientů léčených dialýzou, a proto nejsou žádná doporučení pro užívání darunaviru/kobicistatu u těchto pacientů.

Kobicistat inhibuje tubulární sekreci kreatininu a může způsobit mírné zvýšení sérového kreatininu a mírný pokles clearance kreatininu. Z tohoto důvodu může být zavádějící použití clearance kreatininu jako odhad renální eliminace. Kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky darunaviru proto nemá být zahájen u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min jestliže jakákoli souběžná medikace vyžaduje úpravu dávky na základě clearance kreatininu: např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil (jako fumarát, fosfát nebo sukcinát) nebo adefovir-dipovoxil.

Pro informace o kobicistatu nahlédněte k údajům uvedeným v jeho Souhrnu údajů o přípravku.

Pediatrická populace

PREZISTA se nemá používat u pediatrických pacientů

- mladších 3 let z důvodu bezpečnosti (viz body 4.4 a 5.3), nebo
- s tělesnou hmotností nižší než 15 kg, protože u této populace nebyla stanovena dávka na základě dostatečného počtu pacientů (viz bod 5.1).

Přípravek PREZISTA užívaný s kobicistatem se nesmí používat u dětí ve věku 3 až 11 let s tělesnou hmotností < 40 kg, protože dávka kobicistatu, která se má u těchto dětí použít, nebyla stanovena (viz body 4.4 a 5.3).

Těhotenství a období po porodu

V průběhu těhotenství a po porodu není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru. Přípravek PREZISTA/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převýší možné riziko (viz body 4.4, 4.6 a 5.2).

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg v těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz body 4.4 a 5.2). Proto se nemá léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem během těhotenství zahajovat a ženy, které během léčby přípravkem PREZISTA/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.4 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit přípravek PREZISTA/ritonavir.

Způsob podání

Pacienty je nutno poučit, že mají přípravek PREZISTA užívat s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru během 30 minut po dojení. Druh jídla nemá vliv na expozici darunaviru (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

PREZISTA suspenze se podává perorálně. Před každou dávkou je třeba lahvičku důkladně protřepat. Dodávaná dávkovací pipeta se nemá používat pro jakýkoli jiný léčivý přípravek.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C).

Souběžná léčba s některým z následujících léčivých přípravků vzhledem k očekávanému poklesu plazmatických koncentrací darunaviru, ritonaviru a kobicistatu a potenciálu pro ztrátu terapeutického účinku (viz bod 4.4 a 4.5).

Týká se darunaviru potencovaného účinkem buď ritonaviru, nebo kobicistatu:

- Současné podávání s kombinovanými přípravky s obsahem lopinaviru/ritonaviru (viz bod 4.5).
- Současné podávání se silnými induktory CYP3A jako jsou rifampicin a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Současným užíváním je očekáváno snížení plazmatických koncentrací darunaviru, ritonaviru a kobicistatu, které může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoje rezistence (viz body 4.4. a 4.5).

Týká se darunaviru potencovaného účinkem kobicistatu, pokud není potencován ritonavírem:

- Darunavir potencovaný kobicistatem je více citlivý k induktorům CYP3A než darunavir potencovaný ritonavírem. Souběžné užívání se silnými induktory CYP3A je kontraindikováno, vzhledem k možnému snížení expozice kobicistatu a darunaviru, která vede ke ztrátě terapeutického účinku. Silnými induktory CYP3A jsou např. karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (viz body 4.4 a 4.5).

Darunavir potencovaný účinkem buď ritonaviru nebo kobicistatu inhibuje eliminaci léčivých látek, které jsou silně závislé na metabolismu přes CYP3A, což vede ke zvýšení expozice těchto souběžně užívaných přípravků. Z tohoto důvodu je souběžné užívání takových léčivých přípravků, u nichž jsou zvýšené koncentrace v plazmě spojeny se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami, kontraindikováno (týká se darunaviru potencovaným buď ritonavírem nebo kobicistatem). K těmto léčivým látkám patří např.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradon, chinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolchicin pokud je užíván u pacientů s poruchou renální nebo jaterní funkce (viz bod 4.5)
- námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid (látky působící na střevní motilitu)
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (viz bod 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálně, (upozornění na midazolam podávaný parenterálně viz bod 4.5)
- sildenafil, pokud je užit k léčbě plicní arteriální hypertenze, avanafil
- simvastatin, lovastatin, lomitapid (viz bod 4.5)
- tikagrelor (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se pravidelné hodnocení virologické odpovědi. V případě nedostatečné virologické odpovědi nebo její ztráty je nutno provést testování rezistence.

Přípravek PREZISTA má být vždy užíván perorálně s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru pro zvýšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky (viz bod 5.2). Je tudíž vhodné před zahájením léčby přípravkem PREZISTA nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu nebo ritonaviru.

Zvýšení dávky ritonaviru nad doporučenou dávku v bodu 4.2 již významně neovlivnilo koncentrace darunaviru. Nedoporučuje se měnit dávkování kobicistatu nebo ritonavitu.

Darunavir se váže především na α_1 -kyselý glykoprotein. Tato proteinová vazba je závislá na koncentraci, která indikuje saturaci vazby. Proto nelze vyloučit vytěsnění léčivých přípravků vysoce vázaných na α_1 -kyselý glykoprotein (viz bod 4.5).

Již dříve léčení pacienti – dávkování jednou denně

U již dříve léčených pacientů se přípravek PREZISTA užíváný v kombinaci s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru jednou denně nesmí podávat v případě, že pacienti vykazují jednu nebo více než jednu mutaci spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo při HIV-1 RNA v plazmě $\geq 100\,000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2). Kombinace s optimalizovaným základním režimem (OBR) jiným než ≥ 2 NRTI nebyla u této populace hodnocena. Omezené údaje jsou dostupné pro pacienty s jinými podtypy HIV-1 než B (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Užívání přípravku PREZISTA se nedoporučuje u pediatrické populace mladší než 3 roky nebo s tělesnou hmotností menší než 15 kg (viz body 4.2 a 5.3).

Těhotenství

Přípravek PREZISTA/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převyší možné riziko. Opatrnosti je zapotřebí u těhotných žen užívajících současně léčivé přípravky, které mohou podporovat snížení expozice darunavirem (viz bod 4.5 a 5.2).

Bylo prokázáno, že léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během druhého a třetího trimestru vede k nízké expozici darunaviru se snížením hladin C_{min} okolo 90 % (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí poskytovat dostatečnou potenciaci. Podstatné snížení expozice darunaviru může vést k virologickému selhání a ke zvýšenému riziku přenosu infekce HIV z matky na dítě. Proto se léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem během těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby přípravkem PREZISTA/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

Starší populace

O užívání přípravku PREZISTA pacienti ve věku 65 let a staršími jsou k dispozici pouze omezené informace. Starším pacientům, kteří užívají přípravek PREZISTA, má být věnována zvýšená pozornost vzhledem k vyšší frekvenci snížené funkce jater a probíhajících onemocnění nebo k jiné léčbě (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné kožní reakce

Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru ($n = 3\,063$) byly u 0,4 % pacientů hlášeny těžké kožní reakce, které mohly být provázeny horečkou a/nebo zvýšením aminotransferáz. Vzácně ($< 0,1$ %) byly hlášeny DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom = poléková kožní vyrážka s eosinofilií a celkovými příznaky) a Stevens-Johnsonův syndrom a během post-marketingového používání byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza. Vyvinou-li se příznaky těžké kožní reakce, je nutno léčbu přípravkem PREZISTA okamžitě ukončit. Závažné kožní příznaky mohou zahrnovat těžkou vyrážku nebo vyrážku provázenou horečkou, celkovou malátnost, únavu, bolesti svalů nebo kloubů, puchýře, léze v ústech, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eosinofilii, příznaky však nejsou omezeny pouze na vyjmenované.

Vyrážka se vyskytovala častěji u pacientů již dříve léčených kombinací PREZISTA/ritonavir + raltegravir než u pacientů léčených pouze přípravkem PREZISTA/ritonavir bez raltegraviru nebo pouze raltegravirem (bez přípravku PREZISTA) (viz bod 4.8).

Darunavir obsahuje sulfonamidovou složku. Přípravek PREZISTA by měl být používán s opatrností u pacientů se známou alergií na sulfonamidy.

Hepatotoxicita

U kombinace PREZISTA/ritonavir byla hlášena přípravkem vyvolaná hepatitida (např. akutní hepatitida, cytolytická hepatitida). Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru ($n = 3\,063$) byla hepatitida hlášena u 0,5 % pacientů dostávajících kombinovanou antiretrovirovou léčbu s přípravkem PREZISTA/ritonavirem. U pacientů s existující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy B nebo C, je zvýšené riziko abnormalit jaterních funkcí včetně závažných a

potenciálně fatálních nežádoucích účinků na játrech. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se informujte v příslušných souhrnech údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Před zahájením léčby přípravkem PREZISTA užívaným v kombinaci s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru je nutné provést náležitá laboratorní vyšetření a pacienty je během léčby nutno sledovat. U pacientů s chronickou hepatitidou, cirhózou nebo u pacientů, kteří měli před léčbou zvýšenou hladinu aminotransferáz, je nutno zvážit častější sledování AST/ALT zejména během několika počátečních měsíců léčby přípravkem PREZISTA v kombinaci s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru.

Objeví-li se u pacientů užívajících kombinaci přípravku PREZISTA s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru zhoršení jaterních funkcí (včetně klinicky významného zvýšení jaterních enzymů a/nebo příznaky jako únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, citlivost jater, hepatomegalie), je nutno okamžitě zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

Pacienti se souběžnými onemocněními

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku PREZISTA nebyly stanoveny u pacientů se závažnými probíhajícími jaterními poruchami, a přípravek PREZISTA je proto kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou jater. Vzhledem ke zvýšeným hladinám volného darunaviru v plazmě má být přípravek PREZISTA používán s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s ledvinovým onemocněním se nevyžaduje žádné zvláštní opatření nebo úprava dávky darunaviru/ritonaviru. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru a ritonaviru na plazmatické proteiny je nepravděpodobné, že budou významně eliminovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. U těchto pacientů proto nejsou nutná žádná zvláštní opatření nebo úpravy dávky (viz body 4.2 a 5.2). Kobicistat nebyl studován u pacientů léčených dialýzou, proto nejsou žádná doporučení pro užívání darunaviru/kobicistatu u těchto pacientů (viz bod 4.2).

Kobicistat snižuje clearanci kreatininu v důsledku inhibice tubulární sekrece kreatininu. To je třeba vzít v úvahu, pokud je podáván darunavir s kobicistatem pacientům, u nichž je clearance kreatininu používána k úpravě dávky souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.2 a Souhrn údajů o přípravku kobicistatu).

V současné době neexistují dostatečné údaje k určení, zda společné podávání tenofovir-disoproxil a kobicistatu je spojeno s vyšším rizikem renálních nežádoucích účinků ve srovnání s režimy, které zahrnují tenofovir-disoproxil bez kobicistatu.

Pacienti s hemofilií

Byly hlášeny případy zvýšeného krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a krvácení do kloubů u pacientů s hemofilií A a B, kteří byli léčeni PI. Některým pacientům byl navíc podáván faktor VIII. Léčba PI pokračovala nebo byla obnovena u více než poloviny hlášených případů, pokud došlo k jejímu ukončení. Třebaže mechanismus účinku nebyl objasněn, uvažovalo se o kauzální souvislosti. Pacienti s hemofilií mají být upozorněni na možnost zvýšené krvácivosti.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza

Ačkoliv je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi, vysoký BMI), byly případy osteonekrózy hlášeny zvláště u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo u pacientů s dlouhodobou expozicí kombinované

antiretrovirové terapii (CART). Pacientům má být doporučeno vyhledat lékaře, jestliže pociťují bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo obtíže při pohybu.

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunodeficiencí se v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) může dostavit zánětlivá reakce k dosud asymptomatickým nebo reziduálním oportunním patogenům a může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Obvykle byly takovéto reakce pozorovány v prvních týdnech nebo měsících po zahájení CART. Relevantními příklady jsou retinitida vyvolaná cytomegalovirem, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (dříve známa jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli zánětlivé projevy by měly být vyšetřeny a v případě nutnosti má být zahájena léčba. V klinických studiích s přípravkem PREZISTA v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru byla dále pozorována reaktivace herpes simplex a herpes zoster.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

S darunavirem bylo provedeno několik interakčních studií, a to při nižších, než doporučených dávkách. Vliv na současně podávané léčivé přípravky proto může být podhodnocen a může tedy být indikováno klinické hodnocení bezpečnosti. Ohledně úplných informací o interakcích s jinými léčivými přípravky viz bod 4.5.

Zvýšení farmakokinetického účinku a současně užívané léky

Darunavir má různé profily interakce v závislosti na tom, zda je účinek léčivé látky potencován ritonavirem nebo kobicistatem:

- Darunavir potencovaný kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A: současné užívání darunaviru/kobicistatu spolu se silnými induktory CYP3A je proto kontraindikováno (viz bod 4.3) a současné užívání se slabými až středně silnými induktory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). Současné užívání darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistatu se silnými induktory CYP3A, jako jsou lopinavir/ritonavir, rifampicin a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Na rozdíl od ritonaviru nemá kobicistat žádné indukující účinky na enzymy nebo transportní proteiny (viz bod 4.5). V případě převodu z ritonaviru na kobicistat ke zlepšení farmakokinetiky je v prvních dvou týdnech léčby darunavirem/kobicistatem vyžadována opatrnost, zejména v případě, že byla titrována nebo upravována dávka jakýchkoli současně užívaných léčivých přípravků při použití ritonavitu ke zlepšení farmakokinetiky. V těchto případech může být potřeba snížit dávky současně užívaných přípravků.

Podání efavirenzu v kombinaci s potencovaným přípravkem PREZISTA může vést k nižším než optimálním C_{min} . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací PREZISTA, musí se použít režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně. Viz Souhrn údajů o přípravku pro tablety 75 mg, 150 mg a 600 mg (bod 4.5).

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A a P-glykoproteinu (P-gp) byly hlášeny život ohrožující a smrtelné lékové interakce (viz body 4.3 a 4.5).

PREZISTA perorální suspenze obsahuje sodnou sůl methylparabenu (E219), která může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

PREZISTA perorální suspenze obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Profil interakcí darunaviru se může lišit v závislosti na tom, zda se ritonavir nebo kobicistat používají pro zlepšení farmakokinetiky. Doporučení uvedená při současném užívání darunaviru s dalšími léčivými přípravky se může lišit v závislosti na tom, zda je darunavir potencován ritonavirem nebo kobicistatem (viz body 4.3 a 4.4) a je také potřeba opatrnosti při zahájení léčby v případě převodu z ritonaviru na kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru (ritonavir pro zlepšení farmakokinetiky)

Darunavir a ritonavir jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A. U léčivých přípravků, které indukují působení CYP3A lze očekávat zvýšení clearance darunaviru a ritonaviru, což vede ke snížení plazmatických koncentrací těchto látek a v důsledku toho dochází u darunaviru ke ztrátě terapeutického účinku a možného vývoje rezistence (viz body 4.3 a 4.4). Induktory CYP3A, které jsou kontraindikovány jsou např. rifampicin, třezalka tečkovaná a lopinavir.

Současné užívání darunaviru a ritonaviru s jinými léčivými přípravky, které inhibují CYP3A může snižovat clearance darunaviru a ritonaviru, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru. Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 se nedoporučuje a je třeba zvýšené opatrnosti. Tyto interakce jsou popsány v tabulce interakcí níže (např. indinavir, azolová antimykotika, jako klotrimazol).

Léčivé přípravky ovlivňující expozici darunaviru (kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky)

Darunavir a kobicistat jsou metabolizovány CYP3A a současné užívání s induktory CYP3A může vést k poklesu plazmatické expozice darunaviru. Darunavir potencovaný kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A než ritonavir potencovaný darunavirem: současné užívání darunaviru/kobicistatu s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A (např. třezalka tečkovaná, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání darunaviru/kobicistatu se slabými až středně silnými induktory CYP3A (např. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikason a bosentan) se nedoporučuje (viz tabulka interakcí níže).

Na současné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 se vztahují stejná doporučení nezávisle na tom, zda je darunavir potencovaný ritonavirem nebo kobicistatem (viz odstavec výše).

Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným ritonavirem

Darunavir a ritonavir jsou inhibitory izoenzymu CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Současné užívání darunaviru/ritonaviru s léčivými přípravky metabolizovanými převážně CYP3A a/nebo CYP2D6 nebo transportovanými P-gp může mít za následek zvýšenou systémovou expozici těchto přípravků, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich léčebný účinek a nežádoucí účinky.

Současné podávání potencovaného darunaviru s léčivými, jejichž aktivní metabolit(y) se vytváří (vytvářejí) prostřednictvím CYP3A, může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím tohoto aktivního metabolitu (těchto aktivních metabolitů), což může potenciálně vést ke ztrátě jejich terapeutického účinku (viz tabulka interakcí uvedená níže).

Darunavir současně užívaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být kombinován s léčivými, jejichž vylučování je vysoce závislé na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích a život ohrožujících příhod (nízký terapeutický index) (viz bod 4.3).

Celkové zvýšení farmakokinetického účinku vyvolané ritonavirem vedlo přibližně ke 14násobnému zvýšení systémové expozice darunaviru po jednorázové perorální dávce 600 mg darunaviru v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně. Z tohoto důvodu musí být darunavir užíván pouze v kombinaci s přípravkem, který je farmakokinetickým zesilovačem darunaviru (viz bod 4.4 a 5.2).

Klinická studie, ve které byla použita směs léčivých přípravků metabolizovaných cytochromy CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, prokázala zvýšení aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibici aktivity CYP2D6 v přítomnosti darunaviru/ritonaviru, což lze přičíst přítomnosti nízkých dávek ritonaviru

darunaviru/ritonaviru. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány CYP2D6 (jako např. flekainid, propafenon, metoprolol), může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků, což může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky primárně metabolizovanými CYP2C9 (jako např. warfarin) a CYP2C19 (jako např. methadon) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ačkoli účinek na CYP2C8 byl studován pouze *in vitro*, společné podávání darunaviru a ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP2C8 (jako např. paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ritonavir inhibuje transportéry P-glykoproteinu, OATP1B1 a OATP1B3 a současné užívání se substráty těchto transportérů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto látek (např. dabigatran-etexilát, digoxin, statiny a bosentan; viz níže uvedená tabulka interakcí).

Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným kobicistatem

Doporučení pro darunavir potencovaný ritonavirem s ohledem na substráty CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OATP1B1 a OATP1B3 jsou podobná doporučením pro darunavir potencovaný kobicistatem (viz kontraindikace a doporučení uvedené v části výše). Kobicistat 150 mg užívaný s 800 mg darunaviru jednou denně zlepšuje farmakokinetické parametry darunaviru srovnatelným způsobem jako ritonavir (viz bod 5.2).

Na rozdíl od ritonaviru, kobicistat neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1. Pro další informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Tabulka interakcí

Studie interakcí byly provedeny jen u dospělých.

Některé ze studií interakcí (v tabulce níže označené #) byly provedeny s nižšími než doporučenými dávkami darunaviru nebo s odlišným dávkovacím režimem (viz bod 4.2 Dávkování). Účinky na současně podávané léčivé přípravky mohou být proto podhodnoceny a může být zapotřebí klinické sledování bezpečnosti. Profil interakcí darunaviru závisí na tom, zda je ritonavir nebo kobicistat používán ke zlepšení farmakokinetiky, proto se mohou u darunaviru lišit doporučení o současně užívané medikaci v závislosti na tom, zda je látka potencována ritonavirem nebo kobicistatem. Stejná doporučení lze aplikovat i přestože nejsou specificky indikovány. Pro další informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Interakce mezi darunavirem/ritonavirem a antiretrovirovými i ne-antiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže. Směr šipky u každého z farmakokinetických parametrů je založen na 90% intervalu spolehlivosti poměru geometrických průměrů (GMR) v rozmezí (↔) 80 – 125 %, pod ním (↓) nebo nad ním (↑) (nebylo stanoveno „ND“).

V tabulce níže je uveden konkrétní přípravek na zlepšení farmakokinetiky, pokud se doporučení liší. V případě, že jsou doporučení stejná pro přípravek PREZISTA současně užívaný s nízkou dávkou ritonaviru nebo kobicistatu, užívá se označení „potencovaná PREZISTA“.

Níže uvedený seznam příkladů lékových interakcí nezahrnuje všechny a proto je nutné se seznámit s informacemi týkajícími se metabolismu, způsobů interakce, potenciálních rizik a specifických působení u každého z přípravků, které mají být podávány současně s přípravkem PREZISTA.

INTERAKCE A DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY		
Příklady léčivých přípravků podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
HIV ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibitory přenosu řetězce integrázy</i>		
Dolutegravir	AUC dolutegraviru ↓ 22 % C _{24h} dolutegraviru ↓ 38% C _{max} dolutegraviru ↓ 11 % dolutegravir ↔* * použitím křížového srovnání s předešlými farmakokinetickými údaji	Potencovaná PREZISTA s dolutegravirem může být užívána bez úpravy dávkování.
Raltegravir	Některá klinická hodnocení naznačují, že by raltegravir mohl způsobovat mírný pokles plazmatických koncentrací darunaviru.	V současnosti se zdá, že účinek raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru není klinicky relevantní. Kombinaci přípravku potencovaná PREZISTA a raltegravir lze použít bez úpravy dávkování.
<i>Nukleo(s)tidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg jednou denně	AUC didanosinu ↓ 9 % C _{min} didanosinu ND C _{max} didanosinu ↓ 16 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci přípravku potencovaná PREZISTA s didanosinem lze použít bez úpravy dávkování. Didanosin je nutno podávat na lačno, tedy 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání potencovaného přípravku PREZISTA s potravou.
Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně	AUC tenofoviru ↑ 22 % C _{min} tenofoviru ↑ 37 % C _{max} tenofoviru ↑ 24 % #AUC darunaviru ↑ 21 % # C _{min} darunaviru ↑ 24 % # C _{max} darunaviru ↑ 16 % (↑ tenofovir vzhledem k účinku na MDR-1 transport v tubulech ledvin)	Pokud je užíván potencovaný přípravek PREZISTA podávaný v kombinaci s tenofovir-disoproxiem, může být zapotřebí sledování ledvinových funkcí, především u pacientů se základním systémovým onemocněním, onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxické látky. PREZISTA současně užívaná s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud je clearance kreatininu použita na úpravu dávky tenofovir-disoproxilu, viz bod 4.4.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používají s potencovaným přípravkem PREZISTA, je doporučená dávka emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jednou denně.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nebylo studováno. Na základě různých způsobů vylučování ostatních NRTI, zidovudinu, emtricitabinu, stavudinu, lamivudinu, které jsou primárně vylučovány ledvinami, a abakaviru, který není metabolizován CYP450, se nepředpokládají interakce těchto léčiv a potencovaného přípravku PREZISTA.	Potencovaný přípravek PREZISTA lze použít s NRTI bez úpravy dávkování. Přípravek PREZISTA současně užívaný s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud se clearance kreatininu používá na úpravu dávky emtricitabinu nebo lamivudinu viz bod 4.4

Nenukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirenu $\uparrow$ 21 % C_{min} efavirenu $\uparrow$ 17 % C_{max} efavirenu $\uparrow$ 15 % # AUC darunaviru $\downarrow$ 13 % # C_{min} darunaviru $\downarrow$ 31 % # C_{max} darunaviru $\downarrow$ 15 % ($\uparrow$ efavirenu na základě inhibice CYP3A) ($\downarrow$ darunaviru na základě indukce CYP3A)	Při současném užívání přípravku PREZISTA podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru, může být v kombinaci s efavirenzem zapotřebí klinické sledování centrálního nervového systému z důvodu toxicity způsobené zvýšenou expozicí efavirenu. Efavirenz v kombinaci s přípravkem PREZISTA/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k nižším než optimálním C_{min}. Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací PREZISTA/ritonavir, musí se použít režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4). Současné užívání přípravků PREZISTA/kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Etravirin 100 mg dvakrát denně	AUC etravirinu $\downarrow$ 37% C_{min} etravirinu $\downarrow$ 49 % C_{max} etravirinu $\downarrow$ 32 % AUC darunaviru $\uparrow$ 15 % C_{min} darunaviru $\leftrightarrow$ C_{max} darunaviru $\leftrightarrow$	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a etravirem 200 mg dvakrát denně lze použít bez úpravy dávkování. Současné užívání přípravků PREZISTA/kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Nevirapin 200 mg dvakrát denně	AUC nevirapinu $\uparrow$ 27 % C_{min} nevirapinu $\uparrow$ 47 % C_{max} nevirapinu $\uparrow$ 18 % # darunavir: koncentrace byly konzistentní s historickými údaji ($\uparrow$ nevirapinu na základě inhibice CYP3A)	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a nevirapinem lze použít bez úpravy dávkování. Současné užívání přípravků PREZISTA/kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Rilpivirin 150 mg jednou denně	AUC rilpivirinu $\uparrow$ 130 % C_{min} rilpivirinu $\uparrow$ 178 % C_{max} rilpivirinu $\uparrow$ 79 % AUC darunaviru $\leftrightarrow$ C_{min} darunaviru $\downarrow$ 11 % C_{max} darunaviru $\leftrightarrow$	Potencovaný přípravek PREZISTA a rilpivirin lze použít bez úpravy dávkování.

HIV inhibitory proteázy (PI) – bez souběžného podávání nízké dávky ritonaviru*		
Atazanavir 300 mg jednou denně	AUC atazanaviru ↔ C_{min} atazanaviru ↑ 52 % C_{max} atazanaviru ↓ 11 % # AUC darunaviru ↔ # C_{min} darunaviru ↔ # C_{max} darunaviru ↔ Atazanavir: srovnání atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jednou denně proti atazanaviru 300 mg jednou denně v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně v kombinaci s atazanavirem 300 mg jednou denně	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a atazanavirem lze použít bez úpravy dávkování. PREZISTA podávaná současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).
Indinavir 800 mg dvakrát denně	AUC indinaviru ↑ 23 % C_{min} indinaviru ↑ 125 % C_{max} indinaviru ↔ # AUC darunaviru ↑ 24 % # C_{min} darunaviru ↑ 44 % # C_{max} darunaviru ↑ 11 % Indinavir: srovnání indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denně proti indinaviru/darunaviru/ritonaviru 800/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci s indinavirem 800 mg dvakrát denně	Pokud je indinavir užíván v kombinaci s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, může být v případě nesnášenlivosti přípustná úprava dávky indinaviru z 800 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně. PREZISTA podávaná současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).
Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↓ 26 % # C_{min} darunaviru ↓ 42 % # C_{max} darunaviru ↓ 17 % AUC sachinaviru ↓ 6 % C_{min} sachinaviru ↓ 18 % C_{max} sachinaviru ↓ 6 % Sachinavir: srovnání sachinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denně proti sachinaviru/darunaviru/ritonaviru 1 000/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci se sachinavirem 1 000 mg dvakrát denně	Kombinace přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sachinavirem se nedoporučuje. PREZISTA podávaná současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).

HIV inhibitory proteázy (PI) – se souběžným podáváním nízkých dávek ritonaviru[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↑ 9 % C_{min} lopinaviru ↑ 23 % C_{max} lopinaviru ↓ 2 % AUC darunaviru ↓ 38%[‡] C_{min} darunaviru ↓ 51 %[‡] C_{max} darunaviru ↓ 21 %[‡] AUC lopinaviru ↔ C_{min} lopinaviru ↑ 13 % C_{max} lopinaviru ↑ 11 % AUC darunaviru ↓ 41 % C_{min} darunaviru ↓ 55 % C_{max} darunaviru ↓ 21 % [‡] založeno na hodnotách nenormalizovaných dávek	Vzhledem ke snížení expozice (AUC) darunaviru o 40 % nebyly odpovídající dávky pro kombinaci stanoveny. Proto je současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s kombinovaným přípravkem obsahujícím lopinavir/ritonavir kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTAGONISTÉ CCR5		
Maravirok 150 mg dvakrát denně	AUC maraviroku ↑ 305 % C_{min} maraviroku ND C_{max} maraviroku ↑ 129 % Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s historickými údaji.	Dávka maraviroku při současném podávání s potencovaným přípravkem PREZISTA.
ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTORU		
Afluzosin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek PREZISTA zvýší koncentraci afluzosinu v plazmě. (inhibice CYP3A)	Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s afluzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Nebylo studováno. Metabolismus alfentanilu je zprostředkován CYP3A a tak může být inhibován potencovaným přípravkem PREZISTA.	Současné užívání s potencovaným přípravkem PREZISTA může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a sledování rizika prodloužené a zpožděné respirační deprese.
ANTIANGINÓZNÍ PŘÍPRAVKY/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systémový) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	Je třeba opatrnosti a je doporučeno sledování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici, u těchto antiarytmik, pokud jsou současně podávána s potencovaným přípravkem PREZISTA. Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA a amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, nebo ranolazin je kontraindikován (viz bod 4.3).
Digoxin 0,4 mg jednotlivá dávka	AUC digoxinu ↑ 61 % C_{min} digoxinu ND C_{max} digoxinu ↑ 29 % (↑ digoxinu pravděpodobně na základě inhibice P-gp)	U pacientů, kteří jsou léčeni potencovaným přípravkem PREZISTA se doporučuje, aby v případě užívání digoxinu byly na začátku předepisovány co nejnižší možné dávky digoxinu vzhledem k nízkému terapeutickému indexu digoxinu. Dávka digoxinu by měla být opatrně titrována k dosažení požadovaného klinického účinku při současném hodnocení celkového klinického stavu pacienta.

ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně	AUC klarithromycinu ↑ 57 % C_{min} klarithromycinu ↑ 174 % C_{max} klarithromycinu ↑ 26 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C_{min} darunaviru ↑ 1 % # C_{max} darunaviru ↓ 17 % Koncentrace metabolitu 14-OH-klarithromycinu nebyly při kombinaci s přípravkem PREZISTA/ritonavirem detekovatelné. (↑ klarithromycinu na základě inhibice CYP3A a možné inhibice P-gp)	Při kombinaci klarithromycinu s potencovaným přípravkem PREZISTA je nutná opatrnost. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku klaritromycin pro doporučenou dávku.
ANTIKOAGULANCIA/INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
Apixaban Rivaroxaban	Nebylo studováno. Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s těmito antikoagulancii může zvýšit koncentrace antikoagulancia. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Použití potencovaného přípravku PREZISTA s přímými perorálními antikoagulancii (DOAC), která jsou metabolizována CYP3A4 a transportována P-gp, se nedoporučuje, protože to může vést ke zvýšenému riziku krvácení.
Dabigatran-etexilát Edoxaban	dabigatran-etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednorázová dávka:</u> AUC dabigatranu ↑ 72 % C_{max} dabigatranu ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně:</u> AUC dabigatranu ↑ 18 % C_{max} dabigatranu ↑ 22 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jednorázová dávka:</u> AUC dabigatranu ↑ 164 % C_{max} dabigatranu ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně:</u> AUC dabigatranu ↑ 88 % C_{max} dabigatranu ↑ 99 %	Darunavur/ritonavir: Klinické sledování a/nebo snížení dávky DOAC je třeba zvážit, pokud se DOAC transportované P-gp, ale nemetabolizované CYP3A4, včetně dabigatran-etexilátu a edoxabanu, podává současně s přípravkem PREZISTA/rtv. Darunavir/kobicistat: Klinické sledování a/nebo snížení dávky DOAC je nutné, pokud se DOAC transportované P-gp, ale nemetabolizované CYP3A4, včetně dabigatran-etexilátu a edoxabanu, podává současně s přípravkem PREZISTA/kobi.
Tikagrelor	Na základě teoretických úvah se očekává, že současné podávání tikagreloru s potencovaným přípravkem PREZISTA může zvýšit koncentrace tikagreloru v plazmě (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu).	Současné podání potencovaného přípravku PREZISTA s tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klopidogrel	Nebylo studováno. Předpokládá se, že současné podávání klopidogrelu s potencovaným přípravkem PREZISTA sníží plazmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.	Současné podávání klopidogrelu s potencovaným přípravkem PREZISTA se nedoporučuje. Doporučuje se užití jiných antiagregancií, která nejsou ovlivněna inhibicí nebo indukcí CYP (např. prasugrel).
Warfarin	Nebylo studováno. Koncentrace warfarinu mohou být ovlivněny při současném užívání s potencovaným přípravkem PREZISTA.	Při užívání warfarinu s potencovaným přípravkem PREZISTA by měl být sledován INR (International Normalized Ratio).

ANTI-KONVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se, že fenobarbital a fenytoin snižují plazmatické koncentrace darunaviru a přípravku zlepšujícího jeho farmakokinetiku. (indukce enzymů CYP450)	PREZISTA podávaná s nízkou dávkou ritonaviru by se v kombinaci s těmito látkami neměla užívat. Kombinace PREZISTA/kobicistat je kontraindikována (viz bod 4.3).
Karbamazepin 200 mg dvakrát denně	AUC karbamazepinu ↑ 45 % C _{min} karbamazepinu ↑ 54 % C _{max} karbamazepinu ↑ 43 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 15 % C _{max} darunaviru ↔	Pro přípravek PREZISTA/ritonavir se nedoporučuje úprava dávkování. Je-li nutno kombinovat přípravek PREZISTA/ritonavir a karbamazepin, je pacienti nutno monitorovat na potenciální nežádoucí účinky spojené s karbamazepinem. Je nutno monitorovat koncentrace karbamazepinu a pro adekvátní odpověď titrovat jeho dávku. Z uvedených poznatků vyplývá, že při podávání přípravku PREZISTA/ritonavir může být nutné dávku karbamazepinu snížit o 25 % - 50 %. Použití karbamazepinu s přípravkem PREZISTA a kobicistatem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klonazepam	Nebylo studováno. Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s klonazepamem může zvýšit koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se potencovaný přípravek PREZISTA podává současně s klonazepamem, doporučuje se klinické sledování.
ANTI-DEPRESIVA		
Paroxetin 20 mg jednou denně	AUC paroxetinu ↓ 39 % C _{min} paroxetinu ↓ 37 % C _{max} paroxetinu ↓ 36 % AUC [#] darunaviru ↔ C _{min} [#] darunaviru ↔ C _{max} [#] darunaviru ↔	Pokud jsou antidepresiva současně podávána s potencovaným přípravkem PREZISTA, je doporučeno titrovat dávku antidepresiv na základě zhodnocení klinické odpovědi antidepresiv. Navíc pacienti, léčení stabilní dávkou těchto antidepresiv, u nichž byla zahájena léčba potencovaným přípravkem PREZISTA mají být sledováni pro adekvátní terapeutickou odpověď antidepresiv.
Sertralin 50 mg jednou denně	AUC sertralinu ↓ 49 % C _{min} sertralinu ↓ 49 % C _{max} sertralinu ↓ 44 % AUC [#] darunaviru ↔ C _{min} [#] darunaviru ↓ 6 % C _{max} [#] darunaviru ↔	
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	V rozporu s těmito údaji PREZISTA/ritonavir, PREZISTA/kobicistat může zvýšit plazmatické koncentrace těchto antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A). Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA a těchto antidepresiv může zvýšit koncentrace antidepresiv (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Je doporučeno klinické sledování, pokud se současně podává potencovaný přípravek PREZISTA s těmito antidepresivy a může být třeba úprava dávkování antidepresiv.

ANTIDIABETIKA		
Metformin	Nebylo studováno. Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek PREZISTA podávaný současně s kobicistatem zvýší plazmatické koncentrace metforminu. (inhibice MATE1)	Je doporučeno pečlivé sledování pacienta a úprava dávkování metforminu u pacientů, kteří užívají přípravek PREZISTA s kobicistatem. (neplatí pro přípravek PREZISTA podávaný současně s ritonavirem)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno	Současné podávání domperidonu s potencovaným přípravkem PREZISTA je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Nebylo studováno. Ritonavir může snižovat koncentrace vorikonazolu v plazmě. (indukce enzymů CYP450 ritonavirem) Koncentrace vorikonazolu mohou být zvýšeny nebo sníženy, pokud je přípravek PREZISTA současně podávána s kobicistatem. (inhibice enzymů CYP450)	Vorikonazol by neměl být kombinován současně s potencovaným přípravkem PREZISTA, dokud nebude posouzen poměr prospěch/riziko pro užívání vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Nebylo studováno. Potencovaná PREZISTA může zvýšit plazmatické koncentrace antimykotik, a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol nebo flukonazol mohou zvýšit koncentrace darunaviru. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Je zapotřebí opatrnosti a je doporučeno klinické sledování. Pokud je nutné současné užívání, neměla by denní dávka intrakonazolu překročit 200 mg.
Klotrimazol	Nebylo studováno. Současné systémové užívání klotrimazolu a potencovaného přípravku PREZISTA může zvýšit plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo klotrimazolu. AUC _{24h} darunaviru ↑ 33 % (na základě farmakokinetického populačního modelu)	
PŘÍPRAVKY NA LÉČBU DNY		
Kolchicin	Nebylo studováno. Současné užívání kolchicinu a potencovaného přípravku PREZISTA může zvýšit expozici kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je nutná léčba potencovaným přípravkem PREZISTA se doporučuje snížit dávku kolchicinu nebo přerušit jeho podávání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je použití potencovaného přípravku PREZISTA s kolchicinem kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

ANTIMALARIKA		
Artemether/lumefantrin 80/480 mg, 6 dávek v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodině	AUC artemetheru ↓ 16 % C_{min} artemetheru ↔ C_{max} artemetheru ↓ 18 % AUC dihydroartemisininu ↓ 18 % C_{min} dihydroartemisininu ↔ C_{max} dihydroartemisininu ↓ 18 % AUC lumefantrinu ↑ 175 % C_{min} lumefantrinu ↑ 126 % C_{max} lumefantrinu ↑ 65 % AUC darunaviru ↔ C_{min} darunaviru ↓ 13 % C_{max} darunaviru ↔	Kombinaci potencovaného přípravku PREZISTA a artemetheru/lumefantrinu lze použít bez úpravy dávkování; vzhledem ke zvýšené expozici lumefantrinu je však nutno kombinaci používat s opatrností.
ANTITUBERKULOTIKA		
Rifampicin Rifapentin	Nebylo studováno. Rifapentin a rifampicin jsou silnými induktory CYP3A a bylo prokázáno, že způsobují hluboké poklesy v koncentracích jiných proteázových inhibitorů, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi a rozvoji rezistence (indukce enzymu CYP450). Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky jiných proteázových inhibitorů s nízkou dávkou ritonaviru byla zjištěna vysoká frekvence jaterních reakcí s rifampicinem.	Kombinace rifapentinu a potencovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje. Kombinace rifampicinu a potencovaného přípravku PREZISTA je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin 150 mg obden	AUC ^{**} rifabutinu ↑ 55 % C_{min} ^{**} rifabutinu ↑ ND C_{max} ^{**} rifabutinu ↔ AUC darunaviru ↑ 53 % C_{min} darunaviru ↑ 68 % C_{max} darunaviru ↑ 39 % ^{**} součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit) Studie interakcí ukázala srovnatelnou denní systémovou expozici rifabutinu při léčbě 300 mg jednou denně a léčbě 150 mg obden společně s kombinací PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrát denně) s přibližně 10násobným zvýšením denní expozice aktivnímu metabolitu 25- <i>O</i> -desacetylrifabutinu. AUC pro součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25- <i>O</i> -desacetylrifabutin metabolit) byla zvýšena 1,6násobně, zatímco C_{max} zůstávala srovnatelná. Údaje o srovnání se 150 mg jednou denně chybějí. (Rifabutin je induktorem a substrátem CYP3A). Při podání přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru spolu s rifabutinem (150 mg obden) bylo pozorováno zvýšení systémové expozice darunaviru.	U pacientů léčených kombinací přípravku PREZISTA spolu s ritonavirem je vhodné snížit obvyklou dávku rifabutinu 300 mg/den o 75 % (tj. rifabutin 150 mg obden) a zvýšit sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem. V případě problému s bezpečností je nutno zvážit další prodloužení intervalu mezi dávkami rifabutinu a/nebo monitorování hladin rifabutinu. Pozornost je nutno věnovat doporučeným postupům pro léčbu tuberkulózy u pacientů infikovaných HIV. Na základě bezpečnostního profilu kombinace PREZISTA/ritonavir není tento vzestup expozice darunaviru v přítomnosti rifabutinu důvodem pro úpravu dávky kombinace PREZISTA/ritonavir. Na základě farmakokinetického modelu je vhodné snížení dávky o 75 % také u pacientů léčených jinými dávkami rifabutinu než 300 mg/den. Současné podávání přípravku PREZISTA s kobicistatem a rifabutinem se nedoporučuje.

ANTINEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin Everolimus Irinotekan	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antineoplastik. (inhibice CYP3A)	Koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšena, pokud jsou podávány současně s potencovaným přípravkem PREZISTA, což vede ke zvýšení nežádoucích účinků obvykle spojených s těmito látkami. Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci některého z těchto antineoplastik s potencovaným přípravkem PREZISTA. Současné použití everolimu nebo irinotekanu a potencovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje.
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Kvetiapin	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A)	Souběžné podávání potencovaného přípravku PREZISTA a kvetiapinu je kontraindikováno, protože by to mohlo zvýšit toxicitu související s kvetiapinem. Zvýšená koncentrace kvetiapinu může vést ke kómatu (viz bod 4.3).
Perfenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)	Může být třeba snížit dávku těchto léčivých přípravků, pokud jsou podávány spolu s potencovaným přípravkem PREZISTA. Souběžné podávání potencovaného přípravku PREZISTA a lurasidonu, pimozidu nebo sertindolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BETABLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)	Při současném podávání potencovaného přípravku PREZISTA s betablokátory je doporučeno klinické sledování. Je třeba zvážit snížení dávky betablokátoru.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebylo studováno. Při podávání potencovaného přípravku PREZISTA je možné očekávat zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	Pokud jsou tato léčiva podávána současně s potencovaným přípravkem PREZISTA, doporučuje se klinické sledování léčebných a nežádoucích účinků.

KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy primárně metabolizované prostřednictvím CYP3A (včetně betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu)	Flutikason: v klinické studii, kdy byly tobolky ritonaviru 100 mg podávány dvakrát denně současně s 50 µg flutikason-propionátu (4x denně) intranazálně po 7 dní zdravým subjektům, se významně zvýšily plazmatické hladiny flutikason-propionátu, zatímco hladiny endogenního kortizolu poklesly přibližně o 86 % (při 90% intervalu spolehlivosti 82 - 89 %). Vyšší účinky lze očekávat, pokud je flutikason inhalován. Systémové kortikosteroidní účinky včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni ritonavirem a inhalovali nebo si aplikovali intranazálně flutikason. Účinky vysoké systémové expozice flutikasonu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou dosud známy. Další kortikosteroidy: interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být zvýšeny v případě současného podávání s potencovaným přípravkem PREZISTA, což vede k redukci sérových koncentrací kortizolu.	Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA a kortikosteroidů (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, může zvyšovat riziko vzniku účinků systémově podávaných kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současné užívání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, ledaže potenciální prospěch léčby pro pacienta převažuje nad rizikem a v takovém případě musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu systémových účinků kortikosteroidů. Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometason, musí být zváženy, hlavně v případě dlouhodobého používání.
Dexamethason (systémový)	Nebylo studováno. Dexamethason může snižovat koncentrace darunaviru v plazmě. (indukce CYP3A)	Systémově podaný dexamethason by měl být v kombinaci s potencovaným přípravkem PREZISTA užíván s opatrností.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU		
Bosentan	Nebylo studováno. Současné podávání bosentanu a potencovaného přípravku PREZISTA může zvyšovat plazmatické koncentrace bosentanu. Očekává se, že bosentan sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo jeho přípravků zlepšující farmakokinetiku. (CYP3A indukce)	Při současném podávání potencovaného přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru je nutno monitorovat toleranci pacienta k bosentanu. Nedoporučuje se současné podávání přípravku PREZISTA s kobicistatem a bosentanem.
PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
Proteázové inhibitory NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Potencovaný přípravek PREZISTA může zvýšit expozici ke grazopreviru. (inhibice CYP3A a OATP1B)	Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základě teoretických úvah může potencovaný přípravek PREZISTA zvýšit expozici glekapreviru a pibrentasviru. (inhibice P-gp, BCRP a/nebo OATP1B1/3)	Nedoporučuje se současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s glekprevirem/pibrentasvirem.

ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje plazmatické koncentrace darunaviru a přípravků zlepšujících jeho farmakokinetiku. (indukce CYP450)	Potencovaný přípravek PREZISTA nesmí být užíván společně s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) (viz bod 4.3). Jestliže pacient již třezalku užívá, ukončete její užívání a v případě možnosti zkontrolujte virové hladiny. Expozice darunaviru (a také expozice ritonaviru) mohou po ukončení podávání třezalky stoupat. Indukční účinek může po ukončení léčby třezalkou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Nebylo studováno. Očekává se výrazné zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu a simvastatinu, pokud jsou podávány s potencovaným přípravkem PREZISTA. (inhibice CYP3A)	Zvýšené koncentrace lovastatinu nebo simvastatinu v plazmě mohou vyvolat myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA s lovastatinem a simvastatinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Atorvastatin 10 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↑ 3 – 4krát C _{min} atorvastatinu ↑ ≈5,5 - 10krát C _{max} atorvastatinu ↑ ≈2krát # darunavir/ritonavir AUC atorvastatinu ↑ 290 % ^Ω C _{max} atorvastatinu ↑ 319 % ^Ω C _{min} atorvastatinu ND ^Ω ^Ω s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání atorvastatinu a potencovaného přípravku PREZISTA, doporučuje se zahájit léčbu atorvastatinem v dávce 10 mg jednou denně. Postupným zvyšováním dávky atorvastatinu může být dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi.
Pravastatin 40 mg jednotlivá dávka	AUC pravastatinu ↑ 81 % [¶] C _{min} pravastatinu ND C _{max} pravastatinu ↑ 63 % [¶] u omezeného počtu subjektů byl pozorován až pětinasobný vzestup	Pokud je žádoucí současné užívání pravastatinu a potencovaného přípravku PREZISTA, doporučuje se zahájit léčbu co nejnížší možnou dávkou pravastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
Rosuvastatin 10 mg jednou denně	AUC rosuvastatinu ↑ 48 % C _{max} rosuvastatinu ↑ 144 % na základě publikovaných údajů o darunaviru/ritonaviru AUC rosuvastatinu ↑ 93 % [§] C _{max} rosuvastatinu ↑ 277 % [§] C _{min} rosuvastatinu ND [§] [§] s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání rosuvastatinu a potencovaného přípravku PREZISTA, doporučuje se zahájit léčbu co nejnížší možnou dávkou rosuvastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINY LIPIDŮ		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se očekává, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORU		
Ranitidin 150 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Potencovaný přípravek PREZISTA může být užíván současně s antagonisty H ₂ -receptorů bez úpravy dávkování.
IMMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nebylo studováno. Expozice těchto imunosupresiv bude zvýšena, pokud budou podávány s potencovaným přípravkem PREZISTA. (inhibice CYP3A)	Při této kombinaci musí být prováděno terapeutické sledování imunosupresivní látky. Současné použití everolimu a potencovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje.
INHALAČNÍ BETA MIMETIKA		
Salmeterol	Nebylo studováno. Současné podávání salmeterolu a potencovaného darunaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace salmeterolu.	Současné podávání salmeterolu a potencovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT intervalu, vzniku palpitací a sinusové tachykardie.
OPIOIDY / LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH		
Methadon individuální dávka v rozmezí od 55 mg do 150 mg jednou denně	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C _{min} R(-) methadonu ↓ 15 % C _{max} R(-) methadonu ↓ 24 % Oproti tomu kombinace PREZISTA/kobicistat může zvýšit plazmatické koncentrace methadonu (viz SPC kobicistatu).	Při zahájení společného podávání s potencovaným přípravkem PREZISTA není nutno upravovat dávkování methadonu. Úprava dávky methadonu však může být nutná při současném podávání po delší období. Proto se doporučuje klinické monitorování, protože u některých pacientů je třeba upravit udržovací léčbu.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg – 16/4 mg jednou denně	AUC buprenorfinu ↓ 11 % C _{min} buprenorfinu ↔ C _{max} buprenorfinu ↓ 8 % AUC norbuprenorfinu ↑ 46 % C _{min} norbuprenorfinu ↑ 71 % C _{max} norbuprenorfinu ↑ 36 % AUC naloxonu ↔ C _{min} naloxonu ND C _{max} naloxonu ↔	Klinický význam zvýšení farmakokinetických parametrů norbuprenorfinu nebyl stanoven. Úprava dávkování buprenorfinu pravděpodobně není při současném podávání s potencovaným přípravkem PREZISTA nutná, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiatové toxicity.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah může potencovaný přípravek PREZISTA zvýšit plazmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Při současném užívání potencovaného přípravku PREZISTA s těmito analgetiky je doporučeno klinické sledování.

ESTROGENOVÁ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně) Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg jednou denně	AUC drospirenonu ↑ 58 %^ε C_{min} drospirenonu ND^ε C_{max} drospirenonu ↑ 15 %^ε AUC ethinylestradiolu ↓ 30 %^ε C_{min} ethinylestradiolu ND^ε C_{max} ethinylestradiolu ↓ 14 %^ε ^ε s darunavirem/kobicistatem AUC ethinylestradiolu ↓ 44 %^β C_{min} ethinylestradiolu ↓ 62 %^β C_{max} ethinylestradiolu ↓ 32 %^β AUC norethisteronu ↓ 14 %^β C_{min} norethisteronu ↓ 30 %^β C_{max} norethisteronu ↔^β ^β s darunavirem/ritonavirem	Pokud se přípravek PREZISTA podává s přípravky obsahujícími drospirenon, je vzhledem k možnému vzniku hyperkalemie doporučeno klinické sledování. Při současném užívání potencionovaného přípravku PREZISTA a estrogenních antikoncepčních přípravků se doporučuje využít alternativní nebo doplňující antikoncepční metody. Pacientky, které užívají estrogeny v rámci hormonální substituční léčby, mají být klinicky sledovány pro možnost známek estrogenního deficitu.
ANTAGONISTÉ OPIOIDŮ		
Naloxegol	Nebylo studováno.	Současné podávání potencionovaného přípravku PREZISTA a naloxegolu je kontraindikováno.
INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)		
Léčba erektilní dysfunkce Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ve studiích interakcí[#] byla systémová expozice sildenafilu srovnatelná po užití jedné dávky 100 mg sildenafilu samostatně a po užití jedné dávky 25 mg sildenafilu současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinace avanafilu a potencionovaného přípravku PREZISTA je kontraindikováno (viz bod 4.3). Při současném užívání jiných PDE-5 inhibitorů k léčbě erektilní dysfunkce spolu s potencionovaným přípravkem PREZISTA je nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání potencionovaného přípravku PREZISTA podávaného se sildenafilem, vardenafilem nebo tadalafillem, doporučuje se nepřekročit jednotlivou dávku sildenafilu 25 mg za 48 hodin, jednotlivou dávku vardenafilu 2,5 mg za 72 hodin nebo jednotlivou dávku tadalafilu 10 mg za 72 hodin.
Léčba plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil	Nebylo studováno. Současné užívání sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a potencionovaného přípravku PREZISTA může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu nebo tadalafilu. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaného současně s potencionovaným přípravkem PREZISTA nebyla stanovena. Existuje zvýšený potenciál pro nežádoucí účinky spojené se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání potencionovaného přípravku PREZISTA a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a potencionovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje.

INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol 20 mg jednou denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Potencovaný přípravek PREZISTA může být užíván současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování PREZISTA
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterální) Zolpidem	Nebylo studováno. Sedativa/hypnotika jsou značně metabolizována CYP3A. Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA může způsobit velké zvýšení koncentrací těchto léčivých přípravků. Pokud je současně s potencovaným přípravkem PREZISTA podáván parenterální midazolam může to způsobit velké zvýšení koncentrace tohoto benzodiazepinu. Údaje ze současného užívání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteáz naznačují možné zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu 3-4x.	Je doporučeno klinické sledování v případě současného podání potencovaného přípravku PREZISTA s těmito sedativy/hypnotiky a mělo by být zvaženo snížení dávky sedativ/hypnotik. Parenterální midazolam současně podáván s potencovaným přípravkem PREZISTA je možné na jednotce intenzivní péče nebo podobných zařízeních, které zajistí přísné klinické sledování a příslušnou lékařskou péči v případě dechové deprese a/nebo prodloužené sedace. Je třeba zvážit úpravu dávkování midazolamu zejména, pokud je podávána více než jedna dávka midazolamu. Potencovaný přípravek PREZISTA s triazolamem a perorálním midazolamem je kontraindikován (viz bod 4.3).
Midazolam (perorální) Triazolam		
LÉČBA PŘEDČASNÉ EJAKULACE		
Dapoxetin	Nebylo studováno.	Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s dapoxetinem je kontraindikováno.
UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nebylo studováno.	Je třeba opatrnosti a sledování nežádoucích účinků fesoteridonu nebo solifenacinu. Možná bude nutné snížit dávku fesoteridonu nebo solifenacinu.

- # Studie byly provedeny při dávkách darunaviru nižších než doporučených nebo při různých dávkovacích režimech (viz bod 4.2 Dávkování).
- † Účinnost a bezpečnost podávání přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru a kterýmkoli dalším HIV PI (např. (fos)amprenavirem a tipranavirem) nebyly u pacientů s HIV stanoveny. Podle současných léčebných postupů se podávání více než jednoho inhibitoru proteázy obecně nedoporučuje.
- ‡ Studie byla provedena s tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg jednou denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že před rozhodnutím použít antivirotikum k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence je nutno vzít v úvahu údaje získané u zvířat a klinickou zkušenost u těhotných žen.

U těhotných žen nejsou k dispozici odpovídající, dobře kontrolované studie sledující vliv darunaviru na těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru by měl být užíván během těhotenství pouze, pokud přínos léčby převyší možné riziko.

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg během těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz bod 5.2), což může být spojeno se zvýšeným rizikem selhání léčby a zvýšeným rizikem přenosu HIV na dítě. Léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem se během těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby přípravkem PREZISTA/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Není známo, zda je darunavir vylučován do mateřského mléka. Ve studiích na laboratorních potkanech bylo prokázáno vylučování darunaviru do mléka a vysoké hladiny (1 000 mg/kg/den) měly za následek toxické účinky na potomstvo.

Ženy užívající přípravek PREZISTA mají být poučeny, aby nekojily z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

Údaje o účinku darunaviru na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. U laboratorních potkanů, kterým byl podáván darunavir, nebyl pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

PREZISTA v kombinaci s kobicistatem nebo s ritonavirem nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů však byly během léčby přípravkem PREZISTA podávaným s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru hlášeny závratě. Je to nutné mít na paměti při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Během klinického vývojového programu (n = 2 613 již dříve léčených subjektů, u kterých byla zahájena léčba kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně), se u 51,3 % subjektů objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Celková průměrná doba léčby byla 95,3 týdne. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky z klinických studií a spontánních hlášení byly průjem, nauzea, vyrážka, bolest hlavy a zvracení. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou akutní selhání ledvin, infarkt myokardu, imunoestituční zánětlivý syndrom, trombocytopenie, osteonekróza, průjem, hepatitida a pyrexie.

Podle 96týdenní analýzy byl bezpečnostní profil kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně u dosud neléčených pacientů podobný profilu zjištěnému u kombinace PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již léčených pacientů s výjimkou nauzey, která byla pozorována častěji u pacientů dosud neléčených. Intenzita nauzey byla převážně mírná. Ve 192týdenní analýze u dosud neléčených pacientů, u kterých průměrná doba léčby kombinací PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně byla 162,5 týdne, nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní nálezy.

Během klinické studie fáze III GS-US-216-130 s darunavirem/kobicistatem (n = 313 dosud neléčených a již léčených pacientů), zaznamenalo 66,5 % subjektů alespoň jeden nežádoucí účinek. Léčba trvala průměrně 58,4 týdne. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly průjem (28 %), nauzea (23 %) a vyrážka (16 %). Závažné nežádoucí účinky jsou diabetes melitus, přecitlivělost (na přípravek), imunoestituční zánětlivý syndrom, vyrážka a zvracení.

Pro informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů a kategorie frekvence. V každé kategorii frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky s darunavirem/ritonavirem pozorované v klinických studiích a post-marketingu

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	
méně časté	herpes simplex
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
méně časté	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
Vzácné	zvýšený počet eosinofilů
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom, hypersenzitivita (léková)
<i>Endokrinní poruchy</i>	
méně časté	hypotyreóza, zvýšení tyreostimulačního hormonu v krvi
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
méně časté	dna, anorexie, snížení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, hyperglykemie, insulinová rezistence, snížení HDL, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	insomnie
méně časté	deprese, dezorientace, úzkost, porucha spánku, neobvyklé sny, noční můry, snížení libida
vzácné	stav zmatenosti, změna nálady, neklid
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolest hlavy, periferní neuropatie, závratě
méně časté	letargie, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, porucha pozornosti, porucha paměti, somnolence
vzácné	synkopa, konvulze, ageuzie, porucha spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
méně časté	překrvení spojivky, suché oko
Vzácné	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
méně časté	vertigo

<i>Srdeční poruchy</i>	
méně časté	infarkt myokardu, angina pectoris, prodloužený QT na EKG, tachykardie
vzácné	akutní infarkt myokardu, sinová bradykardie, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	
méně časté	hypertenze, návaly
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
méně časté	dyspnoe, kašel, epistaxe, podráždění hrdla
vzácné	rinorea
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem
časté	zvracení, nauzea, bolest břicha, zvýšení krevní amylázy, dyspepsie, distenze břicha, flatulence
méně časté	pankreatitida, gastritida, gastroezofageální reflux, aftózní stomatitida, regurgitace žaludečního obsahu, sucho v ústech, břišní diskomfort, zácpa, zvýšení lipázy, říhání, orální dysestazie
vzácné	stomatitida, hematemeza, cheilitida, suché rty, povleklý jazyk
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšení alaninaminotransferázy
méně časté	hepatitida, cytolytická hepatitida, steatóza jater, hepatomegalie, zvýšení transamináz, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení <u>gamaglutamyltransferázy</u>
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
časté	vyrážka (včetně makulózní, makulopapulózní, papulózní, erytematické a svědivé vyrážky), pruritus
méně časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitida, kopřivka, ekzém, erytém, hyperhidróza, noční pocení, alopecie, akné, suchá kůže, pigmentace nehtů
vzácné	DRESS, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, dermatitida, seboroická dermatitida, kožní léze, xeroderma
není známo	toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
méně časté	myalgie, osteonekróza, svalové stahy, svalová slabost, artralgie, bolest končetin, osteoporóza, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi
vzácné	muskuloskeletální ztuhlost, artritida, ztuhlost kloubů

<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
méně časté	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, nefrolitiáza, zvýšení kreatininu v krvi, proteinurie, bilirubinurie, dysurie, nykturie, polakisurie
vzácné	snížení clearance kreatininu ledvinami
vzácné	krystalová nefropatie [§]
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	erекtilní dysfunkce, gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	astenie, únava
méně časté	pyrexie, bolest na hrudi, periferní otok, malátnost, pocit tepla, podráždění, bolest
vzácné	zimnice, abnormální pocit, xeróza

[§] nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh. Podle pokynu k souhrnu údajů o přípravku (revize 2, září 2009) byla frekvence tohoto nežádoucího účinku v období po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

Nežádoucí účinky pozorované s darunavirem/kobicistatem u dospělých pacientů

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
časté	hypersenzitivita (léková)
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	anorexie, diabetes melitus, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	nenormální sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
velmi časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem, nauzea
časté	zvracení, bolesti břicha, zvětšení břicha, dyspepsie, flatulence, zvýšená hladina pankreatických enzymů
méně časté	akutní pankreatitida,
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšená hladina hepatálních enzymů
méně časté	hepatitida*, cytolytická hepatitida*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
velmi časté	Vyrážka (zahrnující makulární, makulopapilární, papulární erytemy, lokalizované či generalizované vyrážky a alergické dermatitidy)
časté	angioedém, pruritus, urtikarie

vzácné	Reakce na léčivou látku s eosinofilií a systémovými příznaky*, Stevens-Johnsonův syndrom*
není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Toxická epidermální nekrolýza*, akutní generalizovaný pustulózní exantém*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
časté	myalgie
méně časté	osteonekróza*
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
vzácné	krystalová nefropatie*§
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	gynekomastie*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	únava
méně časté	astenie
<i>Vyšetření</i>	
časté	zvýšená hladina kreatininu v krvi

* tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny v klinických studiích s darunavirem/kobicistatem, ale byly zaznamenány během léčby s darunavirem/ritonavirem a mohou být také očekávány u darunaviru/kobicistatu.

§ nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh. Podle pokynu k souhrnu údajů o přípravku (revize 2, září 2009) byla frekvence tohoto nežádoucího účinku v období po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

V klinických studiích byla vyrážka nejčastěji mírná až středně těžká, často se vyskytovala během prvních čtyř týdnů léčby a s dalším podáváním vymizela. Pro případy těžkých kožních reakcí je varování uvedeno v bodu 4.4. Ve studiích s jednou skupinou, která hodnotila darunavir 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem 150 mg jednou denně a jinými antiretrovirovými, 2,2 % pacientů ukončilo léčbu kvůli vyrážce.

Během klinického vývojového programu s raltegravirem u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na kauzalitu, častější u režimů obsahujících přípravek PREZISTA/ritonavir + raltegravir ve srovnání s režimy obsahujícími přípravek PREZISTA/ritonavir bez raltegraviru nebo raltegravir bez přípravku PREZISTA/ritonavir. Vyrážka, která byla zkoušejícím považována za související s prodáním léčivého přípravku, měla výskyt podobný. Podíly výskytu vyrážky (všech kauzalit) upravené podle expozice byly 10,9; 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientoroků; a u vyrážky spojené s podáním léčivého přípravku 2,4; 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientoroků. Vyrážky pozorované v klinických studiích byly většinou mírné až středně těžké a nevedly k ukončení léčby (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Muskuloskeletální abnormality

Při užití proteázových inhibitorů zejména v kombinaci s NRTIs byly hlášeny zvýšení CPK, myalgie, myositida a vzácně rhabdomyolýza.

Případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s všeobecně uznávanými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Frekvence výskytu není známa (viz bod 4.4).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunitní deficiencí se mohou při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) objevit zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení u hemofilických pacientů

U hemofilických pacientů léčených antiretrovirovými proteázovými inhibitory byly hlášeny případy zvýšeného spontánního krvácení (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Posouzení bezpečnosti přípravku PREZISTA s ritonavirem u pediatrických pacientů je založeno na 48týdenní analýze údajů o bezpečnosti ze tří studií fáze II. Hodnoceny byly následující populace pacientů (viz bod 5.1)

- 80 dětských pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretroviroty, kteří dostávali tablety PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretroviroty.
- 21 dětských pacientů infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretroviroty ve věku 3 až < 6 let a s tělesnou hmotností 10 až < 20 kg (16 účastníků od 15 kg do < 20 kg), kteří dostávali perorální suspenzi PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretroviroty.
- 12 dětských pacientů infikovaných virem HIV-1 dosud neléčených antiretroviroty ve věku od 12 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří dostávali tablety přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru jednou denně v kombinaci s jinými antiretroviroty (viz bod 5.1).

Celkově byl bezpečnostní profil u těchto pediatrických pacientů podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému u dospělé populace.

Hodnocení bezpečnosti přípravku PREZISTA s kobicistatem u pediatrických pacientů bylo provedeno v klinické studii GS-US-216-0128 (již léčení, virologicky suprimování, n=7) u dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Bezpečnostní analýzy provedené v této studii u dospívajících subjektů v porovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru a kobicistatu u dospělých subjektů neodhalily žádné nové bezpečnostní problémy.

Další skupiny pacientů

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Mezi 1 968 pacienty léčenými přípravkem PREZISTA podávaným s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně), kteří již byli dříve léčeni, bylo 236 pacientů infikováno současně hepatitidou B nebo C. U současně infikovaných pacientů byla vyšší pravděpodobnost výchozího a náhlého zvýšení jaterních aminotransferáz než u pacientů bez chronické virové hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem PREZISTA podávaným s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru jsou u lidí omezené. Jednorázová dávka perorálního roztoku darunaviru až do 3 200 mg a darunaviru tablet až do dávky 1 600 mg v kombinaci s ritonavirem byly podány zdravým dobrovolníkům bez neobvyklých symptomatických projevů.

Proti předávkování přípravkem PREZISTA neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování přípravkem PREZISTA spočívá v celkové podpurné léčbě, včetně sledování životních funkcí

a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru na proteiny není pravděpodobné, že by k odstranění léčivé látky významně přispěla dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE10

Mechanismus účinku

Darunavir je inhibitor dimerizace a katalytické aktivity HIV-1 proteázy (K_D $4,5 \times 10^{-12}$ M). Selektivně inhibuje štěpení HIV kódovaných Gag-Pol polyproteinů v buňkách infikovaných virem a tím brání tvorbě zralých infekčních virových částic.

Antivirové účinky *in vitro*

Darunavir je účinný proti laboratorním kmenům a klinickým izolátům HIV-1 a laboratorním kmenům HIV-2 v akutně infikovaných T-buněčných liniích, mononukleárních buňkách lidské periferní krve a v lidských monocitech/makrofázích s mediánem EC_{50} hodnot v rozmezí od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivirový účinek proti širokému spektru HIV-1 skupiny M (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O primárních izolátů s EC_{50} hodnotami v rozmezí od < 0,1 do 4,3 nM.

Hodnoty EC_{50} jsou značně pod 50 % koncentrace buněčné toxicity, která se pohybuje od 87 μ M do > 100 μ M.

Rezistence

Selekce *in vitro*-rezistentního viru darunaviru z divokého (terénního) typu HIV-1 byla zdlouhavá (> 3 roky). Selektované viry nebyly schopny růst v přítomnosti darunaviru v koncentracích vyšších než 400 nM. Viry selektované za těchto podmínek a vykazující sníženou citlivost k darunaviru (rozmezí: 23 - 50násobné) měly zakotvenou substituci 2 až 4 aminokyselin v proteázovém genu. Snížená citlivost těchto virů k darunaviru ve vybraných experimentech nemůže být vysvětlována vznikem těchto proteázových mutací.

Údaje z klinických hodnocení u pacientů již dříve léčených antiretrovirotiky (*TITAN* a souhrnná analýza z hodnocení *POWER* 1, 2 a 3 a *DUET* 1 a 2) ukázaly, že virologická odpověď na přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru byla snížena, pokud na počátku byly přítomny 3 nebo více darunavirových RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V a L89V), nebo pokud se tyto mutace vyvinuly během léčby.

Nárůst výchozí násobné změny účinné koncentrace (EC_{50}) (FC) darunaviru byl spojen se snižováním virologické odpovědi. Byly identifikovány spodní a vrchní klinické hranice 10 a 40. Izoláty s výchozí $FC \leq 10$ jsou citlivé; izoláty s $FC > 10$ až 40 mají sníženou citlivost; izoláty s $FC > 40$ jsou rezistentní (viz Klinické výsledky).

Viry izolované od pacientů léčených kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně, u kterých došlo k virologickému selhání – virologickému relapsu (reboundu), které byly citlivé k tipranaviru na počátku léčby, zůstaly ve většině případů citlivé k tipranaviru i po léčbě.

Nejnižší četnosti vzniku rezistentních HIV virů jsou pozorovány u pacientů dosud antiretrovirotiky neléčených, kterým je poprvé podáván darunavir v kombinaci s jinými antivirotiky.

Tabulka níže ukazuje vývoj HIV-1 proteázových mutací a ztrátu citlivosti k PI při virologických selháních v době dosažení cílového parametru hodnocení *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS 192. týden	ODIN 48. týden		TITAN 48. týden
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 298
Celkový počet virologických selhání ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Pacienti v reboundu	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Subjekty nereagující na léčbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se vyvinuly mutace ^b při dosažení cílového parametru hodnocení, n/N				
Primární (velké) PI mutace	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se objevila ztráta citlivosti k PI při dosažení cílového parametru hodnocení ve srovnání s výchozím stavem, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sachinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR VF neupravený algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kopiích/ml, s výjimkou hodnocení TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopií/ml)

^b seznam IAS-USA

Nízké míry rozvoje rezistence viru HIV-1 byly pozorované u pacientů dosud neléčených ART, kteří byli prvně léčeni darunavirem/kobicistatem jednou denně v kombinaci s jinou ART a u pacientů již dříve léčených ART bez RAM vůči darunaviru, kteří dostávali darunavir/kobicistat v kombinaci s jinou ART. Níže uvedená tabulka zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutací a rezistenci vůči PI při virologickém selhání v závěru léčby ve studii GS-US-216-130.

	GS-US-216-0130 48. týden	
	Dosud neléčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně n=295	Již dříve léčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně n=18
Počet pacientů s virologickým selháním ^a a údaji o genotypu, u kterých se vyvinuly mutace ^b v závěru léčby, n/N		
Primární (hlavní) PI mutace	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Počet pacientů s virologickým selháním ^a a údaji o fenotypu, které ukazují na rezistenci na PI v závěru léčby ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sachinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- ^a Virologické selhání bylo definováno jako: nikdy nepotlačené: potvrzení snížení HIV-1 RNA < 1 log₁₀ proti výchozí hodnotě a ≥ 50 kopií/ml v 8. týdnu; rebound: HIV-1 RNA < 50 kopií/ml s následným potvrzením HIV-1 RNA na ≥ 400 kopií/ml nebo potvrzený nárůst > 1 log₁₀ HIV-1 RNA z nejnižšího bodu; ukončení s HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/ml při poslední návštěvě
- ^b záznamy IAS-USA
- ^c V GS-US216-0130 úvodní fenotyp nebyl dostupný.

Zkřížená rezistence

FC darunaviru byla menší než 10 pro 90 % z 3 309 klinických izolátů rezistentních k amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru a/nebo tipranaviru, což prokazuje, že viry rezistentní k většině PI zůstávají citlivé k darunaviru.

U virologických selhání ve studii *ARTEMIS* nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými PI. U virologických selhání ve studii GS-US-216-130 nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými HIV PI.

Klinické výsledky

Vliv kobicistatu na zlepšení farmakokinetiky darunaviru byl hodnocen v klinické studii fáze I u zdravých subjektů, kterým byl podáván darunavir 800 mg buď se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně. Farmakokinetické parametry darunaviru byly v ustáleném stavu srovnatelné, pokud byl potencován kobicistatem nebo ritonavirem. Pro informace o kobicistatu viz Souhrn údajů o přípravku kobicistatu.

Dospělí pacienti

Účinnost darunaviru 800 mg jednou denně užívaného se 150mg kobicistatu jednou denně u dosud neléčených pacientů a u již dříve ART léčených pacientů

GS-US-216-0130 byla otevřená klinická studie, fáze III s jednou skupinou, která hodnotila farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s kobicistatem u 313 dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (295 dosud neléčených pacientů a 18 již dříve léčených pacientů). Tito pacienti užívali darunavir 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem 150 mg jednou denně se základním režimem zvoleným zkoušejícím, který obsahoval 2 aktivní NRTI.

U pacientů infikovaných HIV-1, kteří byli vhodní pro tuto studii, skrínigové vyšetření rezistence genotypu neprokázalo RAM vůči darunaviru a skrínigové vyšetření plazmatické HIV-1 RNA bylo ≥ 1000 kopií/ml. Údaje o účinnosti z analýzy ve 48. týdnu klinické studie GS-US-216-0130 jsou uvedeny v tabulce níže:

	GS-US-216-0130		
<i>Výsledky ve 48. týdnu</i>	Dosud neléčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=295	Již dříve léčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=18	Všichni pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=313
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Průměrná změna v HIV-1 RNA log od výchozího stavu (log ₁₀ kopií/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Průměrná změna počtu buněk CD4+ od výchozího stavu ^b	+174	+102	+170

^a Dopotčítávání podle algoritmu TLOVR

^b Poslední pozorování bylo dopotčítáno LOCF

Účinnost přípravku PREZISTA 800 mg jednou denně podávaného se 100 mg ritonaviru jednou denně u dosud ART neléčených pacientů

Průkaz účinnosti kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně je založen na analýze 192týdenních údajů z randomizované kontrolované otevřené studie fáze III *ARTEMIS* u dosud ART

neléčených pacientů nakažených HIV-1 srovnávající kombinaci PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně s lopinavirem/ritonavirem 800/200 mg za den (podáváno buď v režimu dvakrát denně nebo jednou denně). Obě ramena užívala stanovený základní režim skládající se z tenofovir-disoproxil-fumarátu 300 mg jednou denně a emtricitabinu 200 mg jednou denně.

Níže uvedená tabulka shrnuje údaje o účinnosti ze 48týdenní a 96týdenní analýzy ze studie *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Týden 48 ^a			Týden 96 ^b		
Výsledky	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denně n = 346	Rozdíl v léčbě (95% CI rozdílu)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denně n = 346	Rozdíl v léčbě (95% CI rozdílu)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^c Všichni pacienti	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
S výchozí HIV-RNA < 100,000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
S výchozí HIV-RNA ≥ 100,000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
S výchozím počtem CD4+ buněk < 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
S výchozím počtem CD4+ buněk ≥ 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
Medián změny počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^c	137	141		171	188	

^a Údaje založené na analýze ve 48. týdnu

^b Údaje založené na analýze v 96. týdnu

^c Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^d Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^e Pacienti, kteří nedokončili léčbu, jsou počítáni jako selhání: pacienti, kteří přerušili léčbu předčasně, jsou zařazeni se změnou rovnou 0

Noninferiorita virologické odpovědi na léčbu kombinací PREZISTA/ritonavir definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA v plazmě <50 kopií/ml byla prokázána (v předem definovaném 12% noninferioritním rozmezí) jak pro ITT populaci tak i pro OP populaci ve 48. týdnu analýzy. Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou údajů v 96. týdnu léčby studie *ARTEMIS*. Tyto výsledky byly zachovány až po 192 týdnů léčby ve studii *ARTEMIS*

Účinnost přípravku PREZISTA 600 mg dvakrát denně podávaného se 100 mg ritonaviru dvakrát denně u již ART léčených pacientů

Důkaz účinnosti přípravku PREZISTA podávaného s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) pacientům již dříve ART léčeným je založen na 96týdenní analýze fáze III studie *TITAN* u již dříve ART léčených pacientů, kteří ale dosud nikdy nedostávali lopinavir, na 48týdenní analýze fáze III studie *ODIN* u pacientů již dříve léčených ART, kteří nevykazovali DRV-RAM, a na analýze 96týdenních údajů z fáze IIb studií *POWER 1* a 2 u pacientů již dříve ART léčených a s vysokou úrovní rezistence k PI.

TITAN je randomizovaná kontrolovaná otevřená studie fáze III srovnávající přípravek PREZISTA podávaný v kombinaci s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) s lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg dvakrát denně) u již ART léčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří ale ještě nedostávali lopinavir. Obě ramena používala optimalizovaný základní léčebný režim (OBR = Optimized Background Regimen) složený z nejméně 2 antiretrovirových agens (NRTI buď s nebo bez NNRTI).

Níže uvedená tabulka shrnuje údaje o účinnosti z 48týdenní analýzy studie *TITAN*.

TITAN			
Výsledky	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n = 298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně + OBR n = 297	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) ^b
Medián změny počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c NC = F

Noninferiorita virologické odpovědi na léčbu kombinací PREZISTA/ritonavir definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA v plazmě < 400 a < 50 kopií/ml byla prokázána ve 48. týdnu (v předem definovaném 12% noninferioritním rozmezí) jak pro ITT populaci tak i pro OP populaci. Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou údajů v 96. týdnu léčby studie *TITAN*; 60,4 % pacientů ve skupině s kombinací PREZISTA/ritonavir mělo v 96. týdnu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ve srovnání s 55,2 % ve skupině s kombinací lopinavir/ritonavir [rozdíl: 5,2 %, 95% interval spolehlivosti (-2,8; 13,1)].

ODIN je otevřené randomizované hodnocení fáze III srovnávající kombinaci PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně s kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již dříve ART léčených HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých se při screeningovém vyšetření genotypové rezistence neobjevily žádné mutace spojené s rezistencí (RAM) k darunaviru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a u nichž byla prokázána virová nálož HIV-1 RNA > 1 000 kopií/ml. Analýza účinnosti je založena na 48 týdnech léčby (viz tabulka níže). Obě ramena užívala optimalizovaný základní režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výstupy	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně + OBR n = 294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n = 296	Rozdíly v léčbě (95% CI pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
S počáteční HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
S výchozím počtem CD4+ buněk (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S podtypem HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)

Jiný ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c Podtypy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF a CRF06_CPX

^d Rozdíly ve středních hodnotách

^e Poslední pozorování bylo dopočítáno

Ve 48. týdnu se virologická odpověď definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA < 50 kopií/ml u léčby kombinací PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně ukázala jako non-inferioritní (v rozmezí 12 %, předem definovaném jako non-inferioritní) ve srovnání s kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně jak u ITT populace, tak i u OP populace.

Kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně podávaná u pacientů již dříve antiretrovirotiky léčených nesmí být použita u pacientů s jednou nebo více než jednou mutací spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo u HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk x 10⁶/l (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s jiným podtypem HIV-1 než B jsou dostupné pouze omezené údaje.

POWER 1 a POWER 2 jsou randomizované kontrolované klinické studie srovnávající přípravek PREZISTA podávaný s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) s kontrolní skupinou dostávající zkoušejícím vybranou léčbu založenou na PI u HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých před tím došlo k selhání více než 1 režimu obsahujícího PI. OBR sestávající se nejméně ze 2 NRTIs s enfuvirtidem nebo bez enfuvirtidu (ENF) byl použit v obou studiích.

V tabulce níže jsou uvedena data 48týdenní a 96týdenní analýzy účinnosti ze sloučených studií **POWER 1 a POWER 2**.

POWER 1 a POWER 2 sloučené údaje						
	Týden 48			Týden 96		
Výstupy	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 131	Kontrola n = 124	Rozdíl v léčbě	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 131	kontrola n = 124	Rozdíl v léčbě
HIV RNA < 50 kopií/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
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Poslední pozorování bylo dopočítáno

^c 95% interval spolehlivosti

Analýza dat z 96 týdnů léčby ve studiích **POWER** potvrdila trvalou antiretrovirální účinnost a imunologický přínos.

Z 59 pacientů, kteří ve 48. týdnu reagovali kompletní virovou supresí (< 50 kopií/ml), odpovídalo v 96. týdnu 47 pacientů (80 % respondentů z 48. týdne).

Základní genotyp nebo fenotyp a virologické výsledky

Výchozí genotyp a FC darunaviru (relativní posun v citlivosti vzhledem k referenčnímu vzorku) se ukázaly jako predikační faktor virologické odpovědi.

Podíl (%) pacientů s odpovědí (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ve 24. týdnu) na přípravku PREZISTA podávaný s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) u výchozího genotypu^a a výchozí FC darunaviru a při použití enfuvirtidu (ENF): dle analýzy studií POWER a DUET.

Odpověď (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 24) %, n/N	Počet výchozích mutací ^a				Výchozí DRV FC ^b			
	Všechna rozmezí	0 - 2	3	≥ 4	Všechna rozmezí	≤ 10	10 - 40	> 40
Všichni pacienti	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
Pacienti s no/non-naíve užíváním 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
Pacienti s naíve užíváním 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 počet mutací ze seznamu mutací spojených se sníženou odpovědí na kombinaci PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V nebo L89V)

^b násobek změny v EC₅₀

^c „Pacienti s no/non-naíve užíváním ENF“ jsou pacienti, kteří neužívali ENF nebo užívali ENF, ale nikoli poprvé

^d „Pacienti s naíve užíváním ENF“ jsou pacienti, kteří užívali ENF poprvé

Pediatrická populace

Účinnost přípravku PREZISTA s ritonavirem u pediatrických pacientů

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky ve věku od 6 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg.

DELPHI je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru u 80 dětských pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirotiky. Tito pacienti dostávali přípravek PREZISTA/ritonavir dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirotiky (viz bod 4.2 – doporučené dávkování podle tělesné hmotnosti). Virologická odpověď byla definována jako snížení virové nálože HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log₁₀ oproti výchozímu stavu.

Pacientům, u kterých ve studii hrozilo riziko ukončení léčby kvůli nesnášenlivosti perorálního roztoku ritonaviru (např. averze k chuti), bylo povoleno přejít na lékovou formu tobolek. Ze 44 pacientů užívajících perorální roztok ritonaviru přešlo 27 pacientů na 100mg tobolek a překročilo dávku ritonaviru založenou na tělesné hmotnosti bez pozorované změny v bezpečnosti.

DELPHI	
Výsledky v týdnu 48	PREZISTA/ritonavir n = 80
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	47,5 % (38)
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozí hodnoty ^b	147

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR.

^b Pacienti, kteří nedokončili léčbu, jsou počítáni jako selhání: pacienti, kteří přerušili léčbu předčasně, jsou zařazeni se změnou rovnou 0.

Podle algoritmu TLOVR, do něhož nebyly zahrnuty případy nevírologického selhání, se virologické selhání vyskytlo u 24 (30,0 %) pacientů; u 17 (21,3 %) došlo k reboundu a 7 (8,8 %) neodpovídalo na léčbu.

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky ve věku 3 až < 6 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku PREZISTA/ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky u 21 již dříve léčených pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 10 kg až < 20 kg byly hodnoceny v otevřené studii

fáze II **ARIEL**. Pacientům podávaný dávkovací režim dvakrát denně se odvíjel od tělesné hmotnosti; pacienti s tělesnou hmotností 10 kg až < 15 kg dostávali darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrát denně a pacienti s tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg dostávali darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrát denně. V týdnu 48 byla u 16 pediatrických pacientů 15 kg až < 20 kg a 5 pediatrických pacientů 10 kg až < 15 kg dostávajících přípravků PREZISTA/ritonavir v kombinaci s dalšími antiretrovirovými vyhodnocena virologická odpověď definovaná jako podíl pacientů s potvrzenou virovou náloží < 50 HIV-1 RNA kopií/ml (dávkování podle tělesné hmotnosti viz bod 4.2).

ARIEL		
Výstupy v týdnu 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg až < 15 kg n = 5	15 kg až < 20 kg n = 16
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
Procentuální změna CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	4	4
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	16	241

^a Dopočítáno podle algoritmu TLOVR.

^b NC = F

Pro pediatrické pacienty pod 15 kg jsou dostupné pouze omezené údaje o účinnosti, pro dávkování tedy nelze dát žádná doporučení.

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirovými v věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností méně než 40 kg

Studie DIONE je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1, kteří nebyli dosud léčeni antiretrovirovými, ve věku 12 až méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg. Tito pacienti dostávali přípravek PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými. Virologická odpověď byla definována jako snížení virové nálože HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log₁₀ oproti výchozímu stavu.

DIONE	
Výstupy v týdnu 48	PREZISTA/ritonavir n=12
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	83,3% (10)
Procentuální změna CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	14
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ snížení virové nálože v plazmě oproti výchozímu stavu	100%

^a Dopočítáno podle algoritmu TLOVR.

^b Pacienti, kteří nedokončili léčbu, jsou počítáni jako selhání: pacienti, kteří přerušili léčbu předčasně, jsou zařazeni se změnou rovnou 0.

Účinnost přípravku PREZISTA s kobicistatem u pediatrických pacientů

V otevřené studii fáze II/III, GS-US-216-0128 byla u 7 HIV-1 infikovaných, již léčených, virologicky suprimovaných dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 40 kg hodnocena účinnost, bezpečnost a farmakokinetika darunaviru v dávce 800 mg a kobicistatu v dávce 150 mg (podávané jako samostatné tablety) a nejméně 2 nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy. Pacienti byli na stabilním antiretrovirovém režimu (nejméně 3 měsíce), který sestával z darunaviru podávaného s ritonavirem, kombinovaného se 2 nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy. Pacienti přešli z ritonaviru na kobicistat v dávce 150 mg jednou denně a nadále užívali darunavir (n=7) a 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy.

Virologické výsledky u antiretrovirotiky již léčených, virologicky suprimovaných dospívajících ve 48. týdnu	
GS-US-216-0128	
Výsledky ve 48. týdnu	Darunavir/kobicistat + nejméně 2 NRTI (n=7)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml přístupem Snapshot podle FDA	85,7 % (6)
Medián procentuální změny výchozího počtu CD4 ⁺ ^a	-6,1 %
Medián změny výchozích hodnot počtu CD4 ⁺ ^a	-342 buněk/mm ³

^a Nezapočítání (pozorované údaje).

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně) v kombinaci se základním režimem léčby byla hodnocena v klinické studii u 36 těhotných žen (18 v každém rameni), které byly v druhém a třetím trimestru těhotenství a po porodu. Virologická odpověď byla zachována v průběhu studie v obou ramenech. U žádného z novorozenců narozených 31 matkám, které byly při porodu léčeny antiretrovirotiky, nedošlo k přenosu z matky na dítě. Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru/ritonaviru u dospělých infikovaných virem HIV-1 nebyly pozorovány žádné nové klinicky relevantní závěry (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného společně s kobicistatem nebo s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů infikovaných HIV-1. Expozice darunaviru u pacientů infikovaných HIV-1 byla ve srovnání se zdravými subjekty zvýšena. Vysvětlením může být vyšší koncentrace α_1 -kyselého glykoproteinu (AAG) u pacientů infikovaných HIV-1 vedoucí k vyšší vazebnosti darunaviru na AAG plazmatické proteiny a následně vyšším plazmatickým koncentracím.

Darunavir je primárně metabolizován CYP3A. Kobicistat a ritonavir inhibují CYP3A, a tím značně zvyšují plazmatické koncentrace darunaviru.

Pro informace o farmakokinetických vlastnostech kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Absorpce

Po perorálním podání je darunavir rychle absorbován. Nejvyšší plazmatické koncentrace darunaviru je v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru obvykle dosaženo během 2,5 až 4,0 hodin.

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg samostatně byla přibližně 37 % a v přítomnosti ritonaviru 100 mg dvakrát denně se zvýšila přibližně na 82 %.

Při perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně bylo celkové zvýšení farmakokinetiky systémové expozice darunaviru ritonavirem přibližně 14násobné (viz bod 4.4).

Při užívání nalačno je relativní biologická dostupnost darunaviru v přítomnosti kobicistatu nebo nízké dávky ritonaviru nižší než při užívání s jídlem. Tablety přípravku PREZISTA by proto měly být užívány spolu s kobicistatem nebo s ritonavirem a s jídlem. Druh potravin expozici darunaviru neovlivňuje.

Distribuce v organismu

Darunavir je přibližně z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Darunavir se primárně váže na plazmatický α_1 -kyselý glykoprotein.

Po intravenózním podání činil distribuční objem darunaviru samotného $88,1 \pm 59,0$ l (průměr $\pm$ SD) a byl zvýšen na $131 \pm 49,9$ l (průměr $\pm$ SD) za přítomnosti 100 mg ritonaviru 2x denně.

Biotransformace

V pokusech *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy (HLMs) bylo zjištěno, že darunavir je primárně metabolizován oxidací. Darunavir je extenzivně metabolizován jaterním CYP systémem, téměř

výlučně izoenzymem CYP3A4. Studie se značeným ^{14}C -darunavirem u zdravých dobrovolníků prokázaly, že většina radioaktivity po jedné dávce 400/100 mg kombinace darunaviru s ritonavirem v plazmě náležela základní léčivé látce. U lidí byly identifikovány nejméně 3 oxidační metabolity; účinnost všech byla nejméně 10krát nižší než účinnost darunaviru proti divokému typu HIV.

Eliminace z organismu

Po dávce 400/100 mg kombinace ^{14}C -darunaviru s ritonavirem bylo přibližně 79,5 % ^{14}C -darunaviru nalezeno ve stolici a 13,9 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě ^{14}C -darunaviru nalezeno 41,2 % ve stolici a 7,7 % v moči. Výsledný eliminační poločas darunaviru v kombinaci s ritonavirem činil přibližně 15 hodin.

Clearance po intravenózním podání samotného darunaviru (150 mg) činila 32,8 l/hod a v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru 5,9 l/hod.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným dvakrát denně u 74 již dříve léčených pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg ukázala, že podání dávek přípravku PREZISTA/ritonaviru založených na tělesné hmotnosti vede k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých, kteří jsou léčeni kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným dvakrát denně u 14 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování založené na tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých dostávajících kombinaci PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 12 dosud neléčených pediatrických pacientů ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg ukázala, že PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně vede ke srovnatelné expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání přípravku PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně. Proto lze použít stejnou jednodenní dávku u dospívajících pacientů se zkušeností s léčbou ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/\text{l}$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 10 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let s tělesnou hmotností alespoň 14 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování na základě tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání přípravku PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně (viz bod 4.2). Navíc farmakokinetické modely a simulace expozic darunavirem potvrdily u pediatrických pacientů napříč věkovým rozmezím 3 až < 18 let takové expozice darunavirem, jaké byly pozorovány v klinických hodnoceních a které umožnily identifikovat dávkovací schéma kombinace PREZISTA/ritonavir jednou denně, která je založena na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností minimálně 15 kg a kteří jsou buď doposud neléčeni nebo již dříve léčeni bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/\text{l}$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v dávce 800 mg podávaného současně s kobicistatem v dávce 150 mg u pediatrických pacientů byla hodnocena ve studii GS-US-216-0128 u 7 dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Geometrická průměrná hodnota expozice u dospívajících (AUC_{tau}) byla u darunaviru podobná a u kobicistatu zvýšená o 19 % v porovnání s expozicemi dosahovanými u dospělých, kteří dostávali darunavir v dávce 800 mg spolu s kobicistatem v dávce 150 mg ve studii GS-US-216-0130. Rozdíl pozorovaný u kobicistatu nebyl považován za klinicky relevantní.

	Dospělí ve studii GS-US-216-0130, 24. týden (reference)^a průměrná hodnota (% CV) GLSM	Dospívající ve studii GS-US-216-0128, 10. den (test)^b průměrná hodnota (% CV) GLSM	Poměr GLSM (90% CI) (test/reference)
n	60 ^c	7	
Parametr PK DRV			
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)
Parametr PK COBI			
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 Intenzivní farmakokinetické údaje ze 24. týdne od subjektů, které dostávaly darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg.

^b Intenzivní farmakokinetické údaje z 10. dne od subjektů, které dostávaly darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg.

^c n=59 pro AUC_{tau} a C_{tau}.

^d Ve studii GS-US-216-0128 byla za účelem odhadu AUC_{tau} a C_{tau} jako zástupná hodnota pro koncentrace po 24 hodinách použita koncentrace před podáním dávky (0 hodin).

^e n=57 a n=5 pro GLSM C_{tau} ve studii GS-US-216-0130, resp. ve studii GS-US-216-0128.

Starší pacienti

Populační analýza farmakokinetiky HIV infikovaných pacientů prokázala, že ve věkovém rozmezí (18 až 75 let) není významný rozdíl ve farmakokinetice hodnocené u HIV infikovaných pacientů (n = 12, stáří ≥ 65) (viz bod 4.4). U pacientů nad 65 let však byly k dispozici pouze omezené údaje.

Pohlaví

Populační analýza farmakokinetiky prokázala mírné zvýšení expozice darunaviru (16,8 %) u HIV infikovaných žen ve srovnání s muži. Tento rozdíl není klinicky významný.

Porucha funkce ledvin

Výsledky bilanční studie kombinace ¹⁴C-darunaviru s ritonavirem prokázaly, že přibližně 7,7 % podané dávky darunaviru je vyloučeno močí v nezměněné formě.

Třebaže nebyl darunavir u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin studován, populační analýza farmakokinetiky prokázala, že farmakokinetika darunaviru nebyla u pacientů infikovaných HIV se zhoršenou funkcí ledvin významně ovlivněna (CrCl mezi 30 - 60 ml/min, n = 20) (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Darunavir je převážně metabolizován a eliminován játry. Ve studii s opakovaným podáním přípravku PREZISTA s ritonavirem (600/100 mg) dvakrát denně bylo prokázáno, že celkové plazmatické koncentrace darunaviru u subjektů s lehkou (Child-Pugh třída A, n = 8) a středně těžkou (Child-Pugh třída B, n = 8) poruchou funkce jater byly srovnatelné s koncentracemi u zdravých subjektů. Koncentrace volného darunaviru byly však o přibližně 55 % (Child-Pugh třída A) a 100 % (Child-Pugh třída B) vyšší. Klinický význam tohoto zvýšení není znám, proto má být přípravek

PREZISTA užíván s opatrností. Účinek těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku darunaviru nebyl dosud studován (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Těhotenství a období po porodu

Celková expozice darunaviru a ritonaviru po dávce darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denně a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby byla obecně nižší v průběhu těhotenství než po porodu. Nicméně farmakokinetické parametry nevázaného (tj. aktivního) darunaviru byly redukovány méně v průběhu těhotenství než po porodu kvůli zvýšené frakci nevázaného darunaviru během těhotenství ve srovnání s obdobím po porodu.

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 600/100 mg dvakrát denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=12)^a	Třetí trimestr těhotenství (n=12)	Období po porodu (6-12 týdnů) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	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	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11 pro AUC_{12h}

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=17)	Třetí trimestr těhotenství (n=15)	Období po porodu (6-12 týdnů) (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

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 28 %, 26 % a 26 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} o 18 %, 16 % nižší a 2 % vyšší než po porodu.

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 33 %, 31 % a 30 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} o 29 %, 32 % a 50 % nižší než po porodu.

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během těhotenství vede k nízké expozici darunaviru. U žen, které darunavir/kobicistat dostávaly během druhého trimestru těhotenství, byly v porovnání se stavem po porodu průměrné intraindividuální hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru o 49 %, 56 %, respektive o 92 % nižší; během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru nižší o 37 %, 50 %, respektive o 89 %. Nenavázaná frakce byla rovněž podstatně snížena, včetně přibližně 90% snížení hladin C_{min} . Hlavní příčina těchto nízkých expozic spočívá ve výrazném snížení expozice kobicistatu v důsledku enzymové indukce související s těhotenstvím (vizdále).

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podání darunaviru/kobicistatu v dávce 800/150 mg jednou denně v rámci antiretrovirového režimu, během druhého trimestru těhotenství, třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=7)	Třetí trimestr těhotenství (n=6)	Po porodu (6-12 týdnů) (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

Expozice kobicistatu byla v těhotenství nižší, potenciálně vedoucí k suboptimální potenciaci darunaviru. Během druhého trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 50 %, 63 %, respektive o 83 % nižší. Během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu nižší o 27 %, 49 %, respektive o 83 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity na zvířatech byly provedeny v dávkování až do klinických hladin se samotným darunavirem na myších, laboratorních potkanech a psech a v kombinaci s ritonavirem na laboratorních potkanech a psech.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u myší, laboratorních potkanů a psů byly nalezeny pouze omezené důsledky léčby darunavirem. U hlodavců byly identifikovány jako cílové orgány hematopoetický systém, koagulační systém, játra a štítná žláza. Byl pozorován variabilní, ale mírný pokles parametrů erytrocytů společně se zvýšením aktivovaného parciálního tromboplastinového času.

Změny byly pozorovány v játrech (hepatocytární hypertrofie, vakuolizace, zvýšení jaterních enzymů) a štítné žláze (folikulární hypertrofie). U laboratorních potkanů vedla kombinace darunaviru s ritonavirem k mírnému zvýšení účinku na parametry erytrocytů, na játra a štítnou žlázu a ke zvýšení incidence ostrůvků fibrózy v pankreatu (pouze u samců laboratorních potkanů) ve srovnání se samotným darunavirem. U psů nebyly zjištěny žádné významnější nálezy toxicity nebo identifikovány cílové orgány až do dávek ekvivalentních klinickým v doporučené dávce.

Ve studii provedené u laboratorních potkanů byly sníženy počty corpora lutea a implantací za přítomnosti maternální toxicity. Na druhé straně nebylo zjištěno žádné ovlivnění páření nebo fertility při léčbě darunavirem až do dávky 1 000 mg/kg/den a hladinách expozice nižších (AUC -0,5krát) než u lidí v klinicky doporučené dávce. Až do stejných dávek nebyla zjištěna teratogenita u laboratorních potkanů a králíků při léčbě darunavirem a ani u myší při léčbě darunavirem v kombinaci s ritonavirem. Hladiny expozice byly nižší než expozice v doporučených klinických dávkách pro lidi. Při hodnocení pre- a postnatálního vývoje laboratorních potkanů byl darunavir s ritonavirem nebo bez ritonaviru příčinou přechodného snížení přírůstku tělesné hmotnosti mláďat během laktace a došlo k mírnému opoždění v otevření očí a uší. Darunavir v kombinaci s ritonavirem způsobil snížení přežívání mláďat, které se projevilo nepříznivou odpovědí v 15. dni laktace a snížením počtu přežitých mláďat během laktace. Tyto účinky mohou být přičítány sekundární expozici léčivé látky u mláďat mateřským mlékem a/nebo maternální toxicitě. Po odstavení nebyly žádné funkce samotným darunavirem nebo v kombinaci s ritonavirem ovlivněny. U juvenilních laboratorních potkanů dostávajících darunavir až do dne 23 - 26 byla pozorována zvýšená mortalita, u některých zvířat s křečemi. Expozice v plazmě, játrech a mozku byly po srovnatelných dávkách v mg/kg mezi 5. a 11. dnem věku významně vyšší než u dospělých potkanů. Po 23. dni života byla expozice srovnatelná s koncentrací u dospělých potkanů. Zvýšená expozice byla způsobena pravděpodobně alespoň částečně nezralostí enzymů metabolizujících léčivou látku u nedospělých zvířat. U nedospělých potkanů s dávkou 1 000 mg/kg darunaviru (jednorázová dávka) ve 26. dni věku nebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) ve 23. až 50. dni věku nebyla pozorována žádná s léčbou spojená úmrtí a expozice a profil toxicity byly srovnatelné s dospělými potkany.

Vzhledem k nejjasnostem týkajícím se rychlosti vývoje hematoencefalické bariéry u lidí a vývoje jaterních enzymů by se přípravek PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru neměl používat u pacientů do 3 let věku.

Na kancerogenní potenciál byl darunavir hodnocen po dobu až 104 týdnů u myší a potkanů při perorálním podání žaludeční sondou. Myším byly podávány denní dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanům denní dávky 50, 150 a 500 mg/kg. U samců i samic obou druhů byl pozorován na dávce závislý nárůst výskytu hepatocelulárních adenomů a karcinomů. U samců potkanů byly pozorovány adenomy folikulárních buněk štítné žlázy. U myší ani potkanů nezpůsobilo podání darunaviru statisticky významný vzestup výskytu dalších benigních nebo maligních neoplasmů. Pozorované hepatocelulární tumory a nádory štítné žlázy u hlodavců se nepovažují za významné pro člověka. Opakované podávání darunaviru potkanům vyvolalo indukci jaterních mikrozomálních enzymů a zvýšení vylučování hormonu štítné žlázy, což u potkanů, nikoli však u člověka, vede ke vzniku neoplasmů štítné žlázy. U nejvyšších zkoušených dávek byly systémové expozice (založené na AUC) darunaviru mezi 0,4 a 0,7násobkem (myši) a 0,7 a 1násobkem (potkani) expozic pozorovaných po podání doporučených terapeutických dávek člověku.

Po 2letém podávání darunaviru při expozicích rovnajících se nebo nižších než expozice u člověka byly pozorovány změny na ledvinách u myší (nefróza) a u potkanů (chronická progresivní nefropatie).

V řadě *in vitro* a *in vivo* zkoušek včetně testu reverzních mutací u bakterií (Amesův test), chromozomální aberace na lidských lymfocytech a mikronukleového testu *in vivo* u myší, nebyl darunavir mutagenní nebo genotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyprolosa
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karmelosy
Monohydrát kyseliny citronové
Sukralosa
Krémové jahodové aroma
Ochucovací aroma
Sodná sůl methylparabenu (E219)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Chraňte před chladem a mrazem. Vyhněte se vystavování vysokým teplotám.
Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vícedávková skleněná lahvička jantarové barvy na 200 ml suspenze s polypropylenovým uzávěrem s LDPE vložkou zabalená s 6ml perorální dávkovací pipetou s dělením po 0,2 ml. Hrdlo lahvičky je uzavřeno vložkou z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE), která umožňuje vložení dávkovací pipety.

Balení přípravku PREZISTA perorální suspenze obsahuje jednu lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před každou dávkou lahvičku důkladně protřepejte. Dodávaná dávkovací pipeta se nemá používat pro jakékoli jiné léčivé přípravky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/380/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. února 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREZISTA 75 mg potahované tablety
PREZISTA 150 mg potahované tablety
PREZISTA 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PREZISTA 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).

PREZISTA 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).

PREZISTA 600 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 2,750 mg oranžové žluti FCF (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

PREZISTA 75 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Bílá tableta ve tvaru tobolky o velikosti 9,2 mm, s vyraženým „75“ na jedné straně a „TMC“ na druhé straně.

PREZISTA 150 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Bílá oválná tableta o velikosti 13,7 mm, s vyraženým „150“ na jedné straně a „TMC“ na druhé straně.

PREZISTA 600 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Oranžová, oválná tableta o velikosti 21,1 mm, s vyraženým „600MG“ na jedné straně a „TMC“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PREZISTA podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě pacientů s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) (viz bod 4.2).

Tablety PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg lze použít k zajištění vhodného dávkování (viz bod 4.2):

- K léčbě HIV-1 infekce dospělých pacientů již dříve léčených antiretrovirovými (antiretroviral treatment – ART), včetně intenzivně předléčených.
- K léčbě HIV-1 infekce pediatrických pacientů od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg.

Při rozhodování o zahájení léčby přípravkem PREZISTA současně s nízkou dávkou ritonaviru má být pečlivě posouzen dosavadní způsob léčby jednotlivých pacientů a schéma mutací souvisejících s různými látkami. K nasazení přípravku PREZISTA mají vést genotypové a fenotypové testy (jsou-li k dispozici) a anamnéza (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena ošetřujícím lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce. Po zahájení léčby přípravkem PREZISTA je nutno pacienty upozornit, aby neměnili dávkování, lékovou formu nebo neukončovali léčbu bez porady s ošetřujícím lékařem.

Dávkování

Přípravek PREZISTA musí být vždy podáván perorálně s nízkou dávkou ritonaviru za účelem zvýšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky.

Z tohoto důvodu musí být vždy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA přihlédnuto k údajům uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku ritonaviru.

PREZISTA je také dostupná jako perorální suspenze k použití u pacientů, kteří nemohou polykat tablety přípravku PREZISTA (viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek PREZISTA perorální suspenze).

Dospělí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky

Doporučené dávkování přípravku PREZISTA je 600 mg dvakrát denně současně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně spolu s jídlem. Tablety PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg lze využít pro sestavení 600 mg dávky dvakrát denně.

Užití 75mg a 150mg tablet k dosažení doporučené dávky je vhodné, pokud existuje možnost hypersenzitivity na specifické barvivo nebo v případě potíží s polykáním 600 mg tablet.

Dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky

Doporučené dávkování pro dosud antiretrovirotiky neléčené pacienty viz Souhrn údajů o přípravku tablet PREZISTA 400 mg a 800 mg.

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky (3 až 17 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg)

Tabulka níže uvádí dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru v závislosti na tělesné hmotnosti pediatrických pacientů

Doporučená dávka pro tablety PREZISTA a ritonavir^a u dosud neléčených pediatrických pacientů (3 až 17 let)	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (jednou denně s jídlem)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně

^a s perorálním roztokem ritonaviru: 80 mg/ml

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky (3 až 17 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg)

Je doporučeno užívat přípravek PREZISTA dvakrát denně současně s ritonavirem.

Je doporučeno užívat přípravek PREZISTA jednou denně současně s ritonavirem, podávaný spolu s jídlem u pacientů s předchozí expozicí antiretrovirotikům, bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk x 10⁶/l.

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

Dávkování přípravku PREZISTA a ritonaviru závislé na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů je uvedeno v tabulce níže. Doporučená dávka přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru nesmí přesáhnout doporučenou dávku pro dospělé (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně).

Doporučená dávka pro tablety PREZISTA a ritonavir^a pro již dříve léčené pediatrické pacienty (3 až 17 let)		
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (jednou denně s jídlem)	Dávka (dvakrát denně s jídlem)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir dvakrát denně
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir dvakrát denně
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir dvakrát denně

^a perorální roztok ritonaviru: 80 mg/ml

U již dříve léčených pediatrických pacientů je doporučeno testování genotypu HIV. Nicméně pokud není možné testování genotypu, je u dosud neléčených HIV pediatrických pacientů doporučen dávkovací režim přípravku PREZISTA/ritonavir jednou denně a u HIV pacientů již dříve léčených inhibitory proteázy je doporučen dávkovací režim dvakrát denně.

Užití pouze tablet po 75 mg nebo 150 mg nebo perorální suspenze 100 mg/ml k dosažení doporučené dávky přípravku PREZISTA může být vhodné v případě možné hypersenzitivity na specifické barvivo.

Doporučení při vynechání dávky

V případě vynechání dávky přípravku PREZISTA a/nebo ritonaviru do 6 hodin od doby obvyklého užívání má být pacient poučen, aby užil dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru spolu s jídlem co nejdříve. Pokud si vynechání uvědomí za dobu delší než 6 hodin od obvyklého užívání, nemá již zapomenutou dávku užívat, ale má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Toto doporučení je založeno na 15hodinovém poločasu darunaviru v přítomnosti ritonaviru a na doporučeném přibližně 12hodinovém intervalu dávkování.

Pokud bude pacient během 4 hodin po užití přípravku zvracet, je nutno co nejdříve užít další dávku přípravku PREZISTA s ritonavirem spolu s jídlem. Pokud bude pacient zvracet po více než 4 hodinách po užití přípravku, nebude do doby plánovaného příštího pravidelného podání další dávku přípravku PREZISTA s ritonavirem potřebovat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním v této populaci jsou omezené, proto má být přípravek PREZISTA v této skupině užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Darunavir je metabolizován játry. U pacientů s lehkou (Child-Pugh třída A) nebo středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování, přípravek PREZISTA je však u těchto pacientů nutno používat s opatrností. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Těžká porucha funkce jater by mohla vést ke zvýšení expozice darunaviru a zhoršení bezpečnostního profilu. Přípravek PREZISTA se proto nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Kombinace PREZISTA/ritonavir se nemá užívat u dětí s tělesnou hmotností nižší než 15 kg, protože u této populace nebyla dávka stanovena na základě dostatečného počtu pacientů (viz bod 5.1). se

Kombinace PREZISTA/ritonavir se nemá z bezpečnostních důvodů užívat u dětí mladších 3 let (viz body 4.4 a 5.3).

Dávkování přípravku PREZISTA a ritonaviru závislé na tělesné hmotnosti je uvedeno v tabulkách výše.

Těhotenství a období po porodu

V průběhu těhotenství a po porodu není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru. Přípravek PREZISTA/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převýší možné riziko (viz body 4.4, 4.6 a 5.2).

Způsob podání

Pacienty je nutno poučit, že mají přípravek PREZISTA užívat s nízkou dávkou ritonaviru během 30 minut po dojení. Druh jídla nemá vliv na expozici darunaviru (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater.

Současné podávání silných induktorů CYP3A jako je rifampicin s přípravkem PREZISTA s ritonavirem v nízké dávce (viz bod 4.5).

Současné podávání s kombinovanými přípravky s obsahem lopinaviru/ritonaviru (viz bod 4.5).

Současné podávání s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

Současné užívání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru s léčivými látkami, jejichž metabolismus je vysoce závislý na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích účinků a/nebo život ohrožujících příhod. K těmto léčivým látkám patří např.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolchicin, pokud je užíván u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.5)
- námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimoqid, kvetiapin, sertindol (viz bod 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění na midazolam podávaný parenterálně viz bod 4.5)
- sildenafil - je-li užit k léčbě plicní arteriální hypertenze, avanafil
- simvastatin, lovastatin, lomitapid (viz bod 4.5)
- tikagrelor (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se pravidelné hodnocení virologické odpovědi. V případě nedostatečné virologické odpovědi nebo její ztráty je nutno provést testování rezistence.

Přípravek PREZISTA se vždy musí podávat perorálně s nízkou dávkou ritonaviru za účelem farmakokinetického zvýšení účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky (viz

bod 5.2). Proto se musí před zahájením léčby přípravkem PREZISTA podle potřeby pročíst souhrn údajů o přípravku s obsahem ritonaviru.

Zvýšení dávky ritonaviru nad doporučenou dávku v bodu 4.2 již významně neovlivnilo koncentrace darunaviru. Změna dávky ritonaviru se nedoporučuje.

Darunavir se váže především na α_1 -kyselý glykoprotein. Tato proteinová vazba je závislá na koncentraci, která indikuje saturaci vazby. Proto nelze vyloučit vytěsnění léčivých přípravků vysoce vázaných na α_1 -kyselý glykoprotein (viz bod 4.5).

Již dříve léčení pacienti – dávkování jednou denně

U již dříve léčených pacientů se kombinace přípravku PREZISTA s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru jednou denně nesmí podávat v případě, že pacienti vykazují jednu nebo více než jednu mutaci spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo při HIV-1 RNA v plazmě $\geq 100\,000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2). Kombinace s jiným optimalizovaným základním režimem OBR jiným než ≥ 2 NRTI nebyla u této populace hodnocena. Omezené údaje jsou dostupné pro pacienty s jinými podtypy HIV-1 než B (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Užívání přípravku PREZISTA se nedoporučuje u pediatrické populace mladší než 3 roky nebo s tělesnou hmotností menší než 15 kg (viz body 4.2 a 5.3).

Těhotenství

Přípravek PREZISTA/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převýší možné riziko. Opatrnosti je zapotřebí u těhotných žen užívajících současně léčivé přípravky, které mohou podporovat snížení expozice darunavirem (viz bod 4.5 a 5.2).

Starší populace

O užívání přípravku PREZISTA pacienti ve věku 65 let a staršími jsou k dispozici pouze omezené informace. Starším pacientům, kteří užívají přípravek PREZISTA, má být věnována zvýšená pozornost vzhledem k vyšší frekvenci snížené funkce jater a probíhajících onemocnění nebo k jiné léčbě (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné kožní reakce

Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru ($n = 3\,063$) byly u 0,4 % pacientů hlášeny těžké kožní reakce, které mohly být provázeny horečkou a/nebo zvýšením aminotransferáz. Vzácně ($< 0,1$ %) byly hlášeny DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = Poléková kožní vyrážka s eosinofilií a celkovými příznaky) a Stevens-Johnsonův syndrom a během post-marketingového používání byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza. Vyvinou-li se příznaky těžké kožní reakce, je nutno léčbu přípravkem PREZISTA okamžitě ukončit. Závažné kožní příznaky mohou zahrnovat těžkou vyrážku nebo vyrážku provázenou horečkou, celkovou malátnost, únavu, bolesti svalů nebo kloubů, puchýře, léze v ústech, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eosinofilii, příznaky však nejsou omezeny pouze na vyjmenované.

Vyrážka se vyskytovala častěji u pacientů již dříve léčených kombinací PREZISTA/ritonavir + raltegravir než u pacientů léčených pouze kombinací PREZISTA/ritonavir (bez raltegraviru) nebo pouze raltegravirem (bez přípravku PREZISTA) (viz bod 4.8).

Darunavir obsahuje sulfonamidovou složku. Přípravek PREZISTA by měl být používán s opatrností u pacientů se známou alergií na sulfonamidy.

Hepatotoxicita

U kombinace PREZISTA/ritonavir byla hlášena přípravkem vyvolaná hepatitida (např. akutní hepatitida, cytolytická hepatitida). Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru ($n = 3\,063$) byla hepatitida hlášena u 0,5 % pacientů dostávajících kombinovanou antiretrovirovou léčbu s přípravkem PREZISTA/ritonavirem. U pacientů s existující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy B nebo C, je zvýšené riziko abnormalit jaterních funkcí včetně závažných a

potenciálně fatálních nežádoucích účinků na játrech. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se informujte v příslušných souhrnech údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Před zahájením léčby kombinací PREZISTA/ritonavir je nutné provést náležitá laboratorní vyšetření a pacienty je během léčby nutno sledovat. U pacientů s chronickou hepatitidou, cirhózou nebo u pacientů, kteří měli před léčbou zvýšenou hladinu aminotransferáz, je nutno zvážit častější sledování AST/ALT zejména během několika počátečních měsíců léčby kombinací PREZISTA/ritonavir.

Objeví-li se u pacientů užívajících kombinaci PREZISTA/ritonavir zhoršení jaterních funkcí (včetně klinicky významného zvýšení jaterních enzymů a/nebo příznaky jako únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, citlivost jater, hepatomegalie), je nutno okamžitě zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

Pacienti se souběžnými onemocněními

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku PREZISTA nebyly stanoveny u pacientů se závažnými probíhajícími jaterními poruchami, a přípravek PREZISTA je proto kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Vzhledem ke zvýšeným hladinám volného darunaviru v plazmě má být přípravek PREZISTA používán s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s ledvinovým onemocněním se nevyžaduje žádné zvláštní opatření nebo úprava dávky darunaviru/ritonaviru. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru a ritonaviru na plazmatické proteiny je nepravděpodobné, že budou významně eliminovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. U těchto pacientů proto nejsou nutná žádná zvláštní opatření nebo úpravy dávky (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s hemofilií

Byly hlášeny případy zvýšeného krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a krvácení do kloubů u pacientů s hemofilií A a B, kteří byli léčeni PI. Některým pacientům byl navíc podáván faktor VIII. Léčba PI pokračovala nebo byla obnovena u více než poloviny hlášených případů, pokud došlo k jejímu ukončení. Třebaže mechanismus účinku nebyl objasněn, uvažovalo se o kauzální souvislosti. Pacienti s hemofilií mají být upozorněni na možnost zvýšené krvácivosti.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza

Ačkoliv je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi, vysoký BMI), byly případy osteonekrózy hlášeny zvláště u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo u pacientů s dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Pacientům má být doporučeno vyhledat lékaře, jestliže pociťují bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo obtíže při pohybu.

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunodeficiencí se v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) může dostavit zánětlivá reakce k dosud asymptomatickým nebo reziduálním oportunním patogenům a může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Obvykle byly takovéto reakce pozorovány v prvních týdnech nebo měsících po zahájení CART. Relevantními příklady jsou retinitida vyvolaná cytomegalovirem, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (dříve známa jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli zánětlivé projevy by měly být vyšetřeny a v případě nutnosti má být

zahájena léčba. V klinických studiích s přípravkem PREZISTA v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru byla dále pozorována reaktivace herpes simplex a herpes zoster.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

Některé ze studií interakcí byly provedeny s darunavirem v nižších než doporučených dávkách. Účinky současně podávaných léčivých přípravků mohou být proto podhodnoceny a může být zapotřebí klinické sledování bezpečnosti. Úplné údaje o interakcích s jinými léčivými přípravky viz bod 4.5.

Podání efavirenzu v kombinaci s potencovaným přípravkem PREZISTA jednou denně může vést k nižším než optimálním C_{min} . Je-li nutno podat efavirenz v kombinaci s přípravkem PREZISTA, musí se použít režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.5).

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A a P-glykoproteinu (P-gp) byly hlášeny život ohrožující a smrtelné lékové interakce (viz body 4.3 a 4.5).

Přípravek PREZISTA 600 mg tablety obsahuje oranžovou žlut FCF (E110), která může vyvolat alergickou reakci.

Přípravek PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg tablety obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným ritonavirem

Darunavir a ritonavir jsou inhibitory CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Současné užívání darunaviru/ritonaviru s léčivými přípravky metabolizovanými převážně CYP3A a/nebo CYP2D6 nebo transportovanými P-gp může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací těchto přípravků, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich léčebný účinek a nežádoucí účinky.

Současné podávání darunaviru/ritonaviru s léčivem, jejichž aktivní metabolit(y) se vytváří (vytvářejí) prostřednictvím CYP3A, může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím tohoto aktivního metabolitu (těchto aktivních metabolitů), což může potenciálně vést ke ztrátě jejich terapeutického účinku (viz tabulka interakcí uvedená níže).

Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být kombinován s léčivem, jejichž vylučování je vysoce závislé na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích a život ohrožujících příhod (nízký terapeutický index) (viz bod 4.3).

Celkové zvýšení farmakokinetického účinku vyvolané ritonavirem vedlo přibližně ke 14násobnému zvýšení systémové expozice darunaviru po jedné perorálně podané dávce 600 mg darunaviru v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně. Z tohoto důvodu musí být přípravek PREZISTA užíván pouze v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru jako farmakokinetickým zesilovačem (viz bod 4.4 a 5.2).

Klinická studie, ve které byla použita směs léčivých přípravků metabolizovaných cytochromy CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, prokázala zvýšení aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibici aktivity CYP2D6 v přítomnosti darunaviru/ritonaviru, což lze přičíst přítomnosti nízkých dávek ritonaviru. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány CYP2D6 (jako např. flekainid, propafenon, metoprolol), může vést ke zvýšení plazmatických

koncentrací těchto léčivých přípravků, což může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky primárně metabolizovanými CYP2C9 (jako např. warfarin) a CYP2C19 (jako např. methadon) může vést ke snížení systémové expozice těmto léčivým přípravkům, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ačkoli účinek na CYP2C8 byl studován pouze *in vitro*, společné podávání darunaviru a ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP2C8 (jako např. paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid) může vést ke snížení systémové expozice těmto léčivým přípravkům, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ritonavir inhibuje nositele P-glykoproteinů, OATP1B1 a OATP1B3 a současné podávání součástí těchto nositelů může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto složek (např. dabigatran-etexilátu, digoxinu, statinů a bosentanu; viz níže tabulka interakcí).

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru/ritonaviru

Darunavir a ritonavir jsou metabolizovány CYP3A. U léčivých přípravků, které indukují aktivitu CYP3A, by bylo možné očekávat zvýšení clearance darunaviru a ritonaviru s výsledným snížením plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru (např. rifampicin, třezalka tečkovaná, lopinavir). Současné užívání darunaviru a ritonaviru a jiných léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, může snižovat clearance darunaviru a ritonaviru a vést ke zvýšení plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru (např. indinavir, azolová antimykotika, jako klotrimazol). Tyto interakce jsou popsány níže v tabulkách interakcí.

Tabulka interakcí

Interakce mezi PREZISTOU/ritonavirem a antiretrovirovými i ne-antiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže. Směr šipky u každého z farmakokinetických parametrů je založen na 90% intervalu spolehlivosti poměru geometrických průměrů (GMR) v rozmezí ($\leftrightarrow$) 80 – 125 %, pod ním ($\downarrow$) nebo nad ním ($\uparrow$) (nebylo stanoveno „ND“).

Některé ze studií interakcí (v tabulce níže označené #) byly provedeny s nižšími než doporučenými dávkami darunaviru nebo s odlišným dávkovacím režimem (viz bod 4.2 Dávkování). Účinky na současně podávané léčivé přípravky mohou být proto podhodnoceny a může být zapotřebí klinické sledování bezpečnosti.

Níže uvedený seznam příkladů lékových interakcí nezahrnuje všechny a proto je nutné se seznámit s informacemi týkajícími se metabolismu, způsobů interakce, potenciálních rizik a specifických působení u každého z přípravků, které mají být podávány současně s přípravkem PREZISTA.

INTERAKCE A DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY		
Příklady léčivých přípravků podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
HIV ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibitory přenosu řetězce integrázou</i>		
Dolutegravir	AUC dolutegraviru $\downarrow$ 22 % C _{24h} dolutegraviru $\downarrow$ 38% C _{max} dolutegraviru $\downarrow$ 11 % dolutegravir $\leftrightarrow$ * * použitím křížového srovnání s předešlými farmakokinetickými údaji	Přípravek PREZISTA podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru a dolutegraviru může být užíván bez úpravy dávkování.
Raltegravir	Některá klinická hodnocení naznačují, že by raltegravir mohl způsobovat mírný pokles plazmatických koncentrací darunaviru.	V současnosti se zdá, že účinek raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru není klinicky relevantní. Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a raltegravirem lze použít bez úpravy dávkování.

Nukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)		
Didanosin 400 mg jednou denně	AUC didanosinu ↓ 9 % C _{min} didanosinu ND C _{max} didanosinu ↓ 16 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a didanosinem lze použít bez úpravy dávkování. Didanosin je nutno podávat na lačno, tedy 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání kombinace PREZISTA/ritonavir s potravou.
Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně	AUC tenofoviru ↑ 22 % C _{min} tenofoviru ↑ 37 % C _{max} tenofoviru ↑ 24 % # AUC darunaviru ↑ 21 % # C _{min} darunaviru ↑ 24 % # C _{max} darunaviru ↑ 16 % (↑ tenofovir vzhledem k účinku na MDR-1 transport v tubulech ledvin)	Pokud je užíván přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s tenofovir-disoproxilem, může být zapotřebí sledování ledvinových funkcí, především u pacientů se základním systémovým onemocněním, onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxické látky.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používají s přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru, je doporučená dávka emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jednou denně.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nebylo studováno. Na základě různých způsobů vylučování ostatních NRTI, zidovudinu, emtricitabinu, stavudinu, lamivudinu, které jsou primárně vylučovány ledvinami, a abakaviru, který není metabolizován CYP450, se nepředpokládají interakce těchto léčiv a přípravku PREZISTA podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a těmito NRTI lze použít bez úpravy dávkování.
Nenukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirenzu ↑ 21 % C _{min} efavirenzu ↑ 17 % C _{max} efavirenzu ↑ 15 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C _{min} darunaviru ↓ 31 % # C _{max} darunaviru ↓ 15 % (↑ efavirenzu na základě inhibice CYP3A) (↓ darunaviru na základě indukce CYP3A)	Při současném užívání přípravku PREZISTA podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru, může být v kombinaci s efavirenzem zapotřebí klinické sledování centrálního nervového systému z důvodu toxicity způsobené zvýšenou expozicí efavirenzu. Efavirenz v kombinaci s přípravkem PREZISTA/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k nižším než optimálním C _{min} . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací PREZISTA/ritonavir, musí se použít režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).
Etravirin 100 mg dvakrát denně	AUC etravirinu ↓ 37% C _{min} etravirinu ↓ 49 % C _{max} etravirinu ↓ 32 % AUC darunaviru ↑ 15 % C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a etravirinem 200 mg dvakrát denně lze použít bez úpravy dávkování.

Nevirapin 200 mg dvakrát denně	AUC nevirapinu ↑ 27 % C _{min} nevirapinu ↑ 47 % C _{max} nevirapinu ↑ 18 % # darunavir: koncentrace byly konzistentní s historickými údaji (↑ nevirapinu na základě inhibice CYP3A)	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a nevirapinem lze použít bez úpravy dávkování.
Rilpivirin 150 mg jednou denně	AUC rilpivirinu ↑ 130 % C _{min} rilpivirinu ↑ 178 % C _{max} rilpivirinu ↑ 79 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 11 % C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a rilpivirinu lze použít bez úpravy dávkování.
HIV inhibitory proteázy (PI) – bez souběžného podávání nízké dávky ritonaviru[†]		
Atazanavir 300 mg jednou denně	AUC atazanaviru ↔ C _{min} atazanaviru ↑ 52 % C _{max} atazanaviru ↓ 11 % # AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔ Atazanavir: srovnání atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jednou denně proti atazanaviru 300 mg jednou denně v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně v kombinaci s atazanavirem 300 mg jednou denně	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a atazanavirem lze použít bez úpravy dávkování.
Indinavir 800 mg dvakrát denně	AUC indinaviru ↑ 23 % C _{min} indinaviru ↑ 125 % C _{max} indinaviru ↔ # AUC darunaviru ↑ 24 % # C _{min} darunaviru ↑ 44 % # C _{max} darunaviru ↑ 11 % Indinavir: srovnání indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denně proti indinaviru/darunaviru/ritonaviru 800/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci s indinavirem 800 mg dvakrát denně	Pokud je indinavir užíván v kombinaci s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, může být v případě nesnášenlivosti přípustná úprava dávky indinaviru z 800 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně.

Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↓ 26 % # C_{min} darunaviru ↓ 42 % # C_{max} darunaviru ↓ 17 % AUC sachinaviru ↓ 6 % C_{min} sachinaviru ↓ 18 % C_{max} sachinaviru ↓ 6 % Sachinavir: srovnání sachinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denně proti sachinaviru/darunaviru/ritonaviru 1 000/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci se sachinavirem 1 000 mg dvakrát denně	Kombinace přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sachinavirem se nedoporučuje.
HIV inhibitory proteázy (PI) – se souběžným podáváním nízkých dávek ritonaviru[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↑ 9 % C_{min} lopinaviru ↑ 23 % C_{max} lopinaviru ↓ 2 % AUC darunaviru ↓ 38%[‡] C_{min} darunaviru ↓ 51 %[‡] C_{max} darunaviru ↓ 21 %[‡] AUC lopinaviru ↔	Vzhledem ke snížení expozice (AUC) darunaviru o 40 % nebyly odpovídající dávky pro kombinaci stanoveny. Proto je současné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a s kombinovaným přípravkem obsahujícím lopinavir/ritonavir kontraindikováno (viz bod 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denně	C_{min} lopinaviru ↑ 13 % C_{max} lopinaviru ↑ 11 % AUC darunaviru ↓ 41 % C_{min} darunaviru ↓ 55 % C_{max} darunaviru ↓ 21 % [‡] založeno na hodnotách nenormalizovaných dávek	
ANTAGONISTÉ CCR5		
Maravirok 150 mg dvakrát denně	AUC maraviroku ↑ 305 % C_{min} maraviroku ND C_{max} maraviroku ↑ 129 % Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s historickými údaji.	Dávka maraviroku při současném podávání s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru má být 150 mg dvakrát denně.
ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTORU		
Afluzosin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek PREZISTA zvýší koncentraci afluzosinu v plazmě. (inhibice CYP3A)	Současné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru s afluzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Nebylo studováno. Metabolismus alfentanilu je zprostředkován CYP3A a tak může být inhibován potencovaným přípravkem PREZISTA.	Současné užívání přípravku PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a sledování rizika prodloužené a zpožděné respirační deprese.

ANTIANGINÓZNÍ PŘÍPRAVKY/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systémový) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin	Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek PREZISTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A /nebo CYP2D6)	Je třeba opatrnosti a je doporučeno sledování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici, u těchto antiarytmik, pokud jsou současně podávána s přípravkem PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Přípravek PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru podávaný s amiodaronem, bepridilem, dronedaronem, ivabradinem, chinidinem, nebo ranolazinem je kontraindikován (viz bod 4.3).
Digoxin 0,4 mg jednotlivá dávka	AUC digoxinu ↑ 61 % C_{min} digoxinu ND C_{max} digoxinu ↑ 29 % (↑ digoxinu pravděpodobně na základě inhibice P-gp)	U pacientů, kteří jsou léčeni darunavirem/ritonavirem, se doporučuje, aby v případě užívání digoxinu byly na začátku předepisovány co nejnížší možné dávky digoxinu vzhledem k nízkému terapeutickému indexu digoxinu. Dávka digoxinu by měla být opatrně titrována k dosažení požadovaného klinického účinku při současném hodnocení celkového klinického stavu pacienta.
ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně	AUC klarithromycinu ↑ 57 % C_{min} klarithromycinu ↑ 174 % C_{max} klarithromycinu ↑ 26 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C_{min} darunaviru ↑ 1 % # C_{max} darunaviru ↓ 17 % Koncentrace metabolitu 14-OH-klarithromycinu nebyly při kombinaci s přípravkem PREZISTA/ritonavirem detekovatelné. (↑ klarithromycinu na základě inhibice CYP3A a možné inhibice P-gp)	Při kombinaci klarithromycinu s přípravkem PREZISTA souběžně podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, je nutná opatrnost. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku klaritromycin pro doporučenou dávku.
ANTIKOAGULANCIA/INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
Apixaban Rivaroxaban	Nebylo studováno. Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s těmito antikoagulancii může zvýšit koncentrace antikoagulancia. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Použití potencovaného přípravku PREZISTA s přímými perorálními antikoagulancii (DOAC), která jsou metabolizována CYP3A4 a transportována P-gp, se nedoporučuje, protože to může vést ke zvýšenému riziku krvácení.

Dabigatran-etexilát Edoxaban	Dabigatran-etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg</u> <u>jednorázová dávka:</u> AUC dabigatranu ↑ 72 % C _{max} dabigatranu ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou</u> <u>denně:</u> AUC dabigatranu ↑ 18 % C _{max} dabigatranu ↑ 22 %	Darunavir/ritonavir: Klinické sledování a/nebo snížení dávky DOAC je třeba zvážit, pokud se DOAC transportované P-gp, ale nemetabolizované CYP3A4, včetně dabigatran-etexilátu a edoxabanu, podává současně s přípravkem PREZISTA/rtv.
Tikagrelor	Na základě teoretických úvah se očekává, že současné podávání tikagreloru s potencovaným přípravkem PREZISTA může zvýšit koncentrace tikagreloru v plazmě (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu).	Současné podání potencovaného přípravku PREZISTA s tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klopidogrel	Nebylo studováno. Předpokládá se, že současné podávání klopidogrelu s potencovaným přípravkem PREZISTA sníží plazmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.	Současné podávání klopidogrelu s potencovaným přípravkem PREZISTA se nedoporučuje. Doporučuje se užití jiných antiagregancií, která nejsou ovlivněna inhibicí nebo indukcí CYP (např. prasugrel).
Warfarin	Nebylo studováno. Při současném užívání darunaviru a nízkých dávek ritonaviru s warfarinem může být ovlivněna koncentrace warfarinu.	Při užívání warfarinu s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru by měl být sledován INR (International Normalized Ratio).
ANTI-KONVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se, že fenobarbital a fenytoin snižují koncentrace darunaviru a jeho farmakokinetického posilovače v plazmě. (indukce enzymů CYP450)	PREZISTA podávaná s nízkou dávkou ritonaviru by se v kombinaci s těmito látkami neměla užívat.
Karbamazepin 200 mg dvakrát denně	AUC karbamazepinu ↑ 45 % C _{min} karbamazepinu ↑ 54 % C _{max} karbamazepinu ↑ 43 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 15 % C _{max} darunaviru ↔	Pro přípravek PREZISTA/ritonavir se nedoporučuje úprava dávkování. Je-li nutno kombinovat přípravek PREZISTA/ritonavir a karbamazepin, je pacienti nutno monitorovat na potenciální nežádoucí účinky spojené s karbamazepinem. Je nutno monitorovat koncentrace karbamazepinu a pro adekvátní odpověď titrovat jeho dávku. Z uvedených poznatků vyplývá, že při podávání přípravku PREZISTA/ritonavir může být nutné dávku karbamazepinu snížit o 25 % - 50 %.
Klonazepam	Nebylo studováno. Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s klonazepamem může zvýšit koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se současně podává potencovaný přípravek PREZISTA s klonazepamem, doporučuje se klinické sledování.

ANTIDEPRESIVA		
Paroxetin 20 mg jednou denně Sertralin 50 mg jednou denně Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	AUC paroxetinu ↓ 39 % C_{min} paroxetinu ↓ 37 % C_{max} paroxetinu ↓ 36 % AUC[#] darunaviru ↔ C_{min}[#] darunaviru ↔ C_{max}[#] darunaviru ↔ AUC sertralinu ↓ 49 % C_{min} sertralinu ↓ 49 % C_{max} sertralinu ↓ 44 % AUC[#] darunaviru ↔ C_{min}[#] darunaviru ↓ 6 % C_{max}[#] darunaviru ↔ Současné užívání potencionovaného přípravku PREZISTA a těchto antidepresiv může zvýšit koncentrace antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Pokud jsou antidepresiva současně podávána s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru, je doporučeno titrovat dávku antidepresiv na základě zhodnocení klinické odpovědi antidepresiv. Navíc pacienti, léčení stabilní dávkou těchto antidepresiv, u nichž byla zahájena léčba přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru mají být sledováni pro adekvátní terapeutickou odpověď. Je doporučeno klinické sledování, pokud se současně podává potencionovaný přípravek PREZISTA s těmito antidepresivy a může být třeba úprava dávkování antidepresiv.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno.	Současné podávání domperidonu s potencionovým přípravkem PREZISTA je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Nebylo studováno. Ritonavir může snižovat koncentrace vorikonazolu v plazmě. (indukce enzymů CYP450)	Vorikonazol by neměl být užíván současně s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, dokud nebude posouzen poměr prospěch/riziko pro užívání vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Nebylo studováno. Přípravek PREZISTA může zvýšit plazmatické koncentrace antimykotik a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol nebo flukonazol mohou zvýšit koncentrace darunaviru. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp) Nebylo studováno. Současné systémové užívání klotrimazolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo klotrimazolu. AUC_{24h} darunaviru ↑ 33 % (na základě farmakokinetického populačního modelu)	Je zapotřebí opatrnosti a je doporučeno klinické sledování. Pokud je nutné současné užívání, neměla by denní dávka itrakonazolu přesáhnout 200 mg.
PŘÍPRAVKY NA LÉČBU DNY		
Kolchicin	Nebylo studováno. Současné užívání kolchicinu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit expozici kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je nutná léčba přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru, se doporučuje snížit dávku kolchicinu nebo přerušit jeho podávání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je kolchicin s přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).

ANTIMALARIKA		
Artemether/lumefantrin 80/480 mg, 6 dávek v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodině	AUC artemetheru ↓ 16 % C_{min} artemetheru ↔ C_{max} artemetheru ↓ 18 % AUC dihydroartemisininu ↓ 18 % C_{min} dihydroartemisininu ↔ C_{max} dihydroartemisininu ↓ 18 % AUC lumefantrinu ↑ 175 % C_{min} lumefantrinu ↑ 126 % C_{max} lumefantrinu ↑ 65 % AUC darunaviru ↔ C_{min} darunaviru ↓ 13 % C_{max} darunaviru ↔	Kombinaci přípravku PREZISTA a artemetheru/lumefantrinu lze použít bez úpravy dávkování; vzhledem ke zvýšené expozici lumefantrinu je však nutno kombinaci používat s opatrností.
ANTITUBERKULOTIKA		
Rifampicin Rifapentin	Nebylo studováno. Rifapentin a rifampicin jsou silné induktory CYP3A a bylo prokázáno, že způsobují hluboké poklesy v koncentracích jiných proteázových inhibitorů, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi a rozvoji rezistence (indukce enzymu CYP450). Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky jiných proteázových inhibitorů s nízkou dávkou ritonaviru byla zjištěna vysoká frekvence jaterních reakcí u rifampicinu.	Kombinace rifapentinu a přípravku PREZISTA v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje. Současné podávání rifampicinu s přípravkem PREZISTA a ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin 150 mg obden	AUC^{**} rifabutinu ↑ 55 % C_{min}^{**} rifabutinu ↑ ND C_{max}^{**} rifabutinu ↔ AUC darunaviru ↑ 53 % C_{min} darunaviru ↑ 68 % C_{max} darunaviru ↑ 39 % ** součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit) Studie interakcí ukázala srovnatelnou denní systémovou expozici rifabutinu při léčbě 300 mg jednou denně a léčbě 150 mg obden společně s kombinací PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrát denně) s přibližně 10násobným zvýšením denní expozice aktivnímu metabolitu 25- <i>O</i> -desacetylrifabutinu. AUC pro součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25- <i>O</i> -desacetylrifabutin metabolit) byla zvýšena 1,6násobně, zatímco C_{max} zůstávala srovnatelná. Údaje o srovnání se 150 mg jednou denně chybějí. (Rifabutin je induktorem a substrátem CYP3A). Při podání přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru spolu s rifabutinem (150 mg obden) bylo pozorováno zvýšení systémové expozice darunaviru.	U pacientů léčených kombinací přípravku PREZISTA podávaného s ritonavirem je vhodné snížit obvyklou dávku rifabutinu 300 mg/den o 75 % (tj. rifabutin 150 mg obden) a zvýšit sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem. V případě problému s bezpečností je nutno zvážit další prodloužení intervalu mezi dávkami rifabutinu a/nebo monitorování hladin rifabutinu. Pozornost je nutno věnovat doporučeným postupům pro léčbu tuberkulózy u pacientů infikovaných HIV. Na základě bezpečnostního profilu kombinace PREZISTA/ritonavir není tento vzestup expozice darunaviru v přítomnosti rifabutinu důvodem pro úpravu dávky kombinace PREZISTA/ritonavir. Na základě farmakokinetického modelu je vhodné snížení dávky o 75 % také u pacientů léčených jinými dávkami rifabutinu než 300 mg/den.

ANTINEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin Everolimus Irinotekan	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antineoplastik. (inhibice CYP3A)	Koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšena, pokud jsou podávány současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru, což vede ke zvýšení nežádoucích účinků obvykle spojovaných s těmito látkami. Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci některého z těchto antineoplastik s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru. Současné použití everolimu nebo irinotekanu a přípravku PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Kvetiapin	Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A)	Souběžné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a kvetiapinu je kontraindikováno, protože by to mohlo zvýšit toxicitu související s kvetiapinem. Zvýšená koncentrace kvetiapinu může vést ke kómatu (viz bod 4.3).
Perfenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)	Může být třeba snížit dávku těchto léčivých přípravků, pokud jsou podávány spolu s přípravkem PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru Souběžné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a lurasidonu, pimozidu nebo sertindolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BETABLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)	Při současném podávání přípravku PREZISTA s betablokátory je doporučeno klinické sledování. Je třeba zvážit snížení dávky betablokátoru.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebylo studováno. Při podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru je možné očekávat zvýšení plazmatických koncentrací blokátorů kalciových kanálů. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	Pokud jsou tato léčiva podávána současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se klinické sledování léčebných a nežádoucích účinků.

KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy primárně metabolizované prostřednictvím CYP3A (včetně betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu)	Flutikason: v klinické studii, kdy byly tobolky ritonaviru 100 mg podávány dvakrát denně současně s 50 µg flutikason-propionátu (4x denně) intranazálně po 7 dní zdravým subjektům, se významně zvýšily plazmatické hladiny flutikason-propionátu, zatímco hladiny endogenního kortizolu poklesly přibližně o 86 % (při 90% intervalu spolehlivosti 82 - 89 %). Vyšší účinky lze očekávat, pokud je flutikason inhalován. Systémové kortikosteroidní účinky včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni ritonavirem a inhalovali nebo si aplikovali intranazálně flutikason. Účinky vysoké systémové expozice flutikasonu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou dosud známy. Další kortikosteroidy: interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být zvýšeny v případě současného podávání s přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru, což vede k redukci sérových koncentrací kortizolu.	Současné užívání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a kortikosteroidů (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, může zvyšovat riziko vzniku účinků systémově podávaných kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současné užívání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, ledaže potenciální prospěch léčby pro pacienta převažuje nad rizikem a v takovém případě musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu systémových účinků kortikosteroidů. Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometason, musí být zváženy, hlavně v případě dlouhodobého používání.
Dexamethason (systémový)	Nebylo studováno. Dexamethason může snižovat koncentrace darunaviru v plasmě. (indukce CYP3A)	Systémově podaný dexamethason by měl být v kombinaci s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru užíván s opatrností.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU		
Bosentan	Nebylo studováno. Současné podávání bosentanu a přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace bosentanu. Očekává se, že bosentan sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo jeho přípravků zlepšujících farmakokinetiku. (indukce CYP3A)	Při současném podávání s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru je nutno monitorovat toleranci pacienta k bosentanu.
PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
<i>Proteázové inhibitory NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Přípravek PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit expozici ke grazopreviru. (inhibice CYP3A a OATP1B)	Současné použití přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základě teoretických úvah může potencionální přípravek PREZISTA zvýšit expozici glekapreviru a pibrentasviru. (inhibice P-gp, BCRP a/nebo OATP1B1/3)	Nedoporučuje se současné podávání potencionálního přípravku PREZISTA s glekaprevirem/pibrentasvirem.

ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje koncentrace darunaviru a ritonaviru v plazmě. (indukce CYP450)	Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být užíván společně s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) (viz bod 4.3). Jestliže pacient již třezalku užívá, ukončete její užívání a v případě možnosti zkontrolujte virové hladiny. Expozice darunaviru (a také expozice ritonaviru) mohou po ukončení podávání třezalky stoupat. Indukční účinek může po ukončení léčby třezalkou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Nebylo studováno. U lovastatinu a simvastatinu se při současné léčbě přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru očekává výrazné zvýšení jejich plazmatických koncentrací. (inhibice CYP3A)	Zvýšené koncentrace lovastatinu nebo simvastatinu v plazmě mohou vyvolat myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Současné užívání přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru s lovastatinem a simvastatinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Atorvastatin 10 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↑ 3 – 4krát C_{min} atorvastatinu ↑ ≈5,5 - 10krát C_{max} atorvastatinu ↑ ≈2krát # darunavir/ritonavir	Pokud je žádoucí současné užívání atorvastatinu a přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu atorvastatinem v dávce 10 mg jednou denně. Postupným zvyšováním dávky atorvastatinu může být dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi.
Pravastatin 40 mg jednotlivá dávka	AUC pravastatinu ↑ 81 % [¶] C_{min} pravastatinu ND C_{max} pravastatinu ↑ 63 % [¶] u omezeného počtu subjektů byl pozorován až pětinasobný vzestup	Pokud je žádoucí současné užívání pravastatinu a přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnížší možnou dávkou pravastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
Rosuvastatin 10 mg jednou denně	AUC rosuvastatinu ↑ 48 % C_{max} rosuvastatinu ↑ 144 % na základě publikovaných údajů o u darunaviru/ritonaviru	Pokud je žádoucí současné užívání rosuvastatinu a přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnížší možnou dávkou rosuvastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINY LIPIDŮ		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se očekává, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORU		
Ranitidin 150 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s antagonisty H ₂ -receptorů bez úpravy dávkování.
IMMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nebylo studováno. Expozice těchto imunosupresiv bude při současném užívání přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru zvýšena. (inhibice CYP3A)	Při této kombinaci musí být prováděno terapeutické sledování imunosupresivní látky. Současné použití everolimu a přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.
INHALAČNÍ BETA MIMETIKA		
Salmeterol	Nebylo studováno. Současné podávání salmeterolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace salmeterolu.	Současné podávání salmeterolu a přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT intervalu, vzniku palpitací a sinusové tachykardie.
OPIOIDY / LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH		
Methadon individuální dávka v rozmezí od 55 mg do 150 mg jednou denně	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C _{min} R(-) methadonu ↓ 15 % C _{max} R(-) methadonu ↓ 24 %	Při zahájení společného podávání s přípravkem PREZISTA/ritonavirem není nutno upravovat dávkování methadonu. Zvýšení dávky methadonu však může být nutné při současném podávání po delší období vzhledem k indukci metabolismu ritonavirem. Proto se doporučuje klinické monitorování, protože u některých pacientů je třeba upravit udržovací léčbu.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg – 16/4 mg jednou denně	AUC buprenorfinu ↓ 11 % C _{min} buprenorfinu ↔ C _{max} buprenorfinu ↓ 8 % AUC norbuprenorfinu ↑ 46 % C _{min} norbuprenorfinu ↑ 71 % C _{max} norbuprenorfinu ↑ 36 % AUC naloxonu ↔ C _{min} naloxonu ND C _{max} naloxonu ↔	Klinický význam zvýšení farmakokinetických parametrů norbuprenorfinu nebyl stanoven. Úprava dávkování buprenorfinu pravděpodobně není při současném podávání s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru nutná, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiatové toxicity.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah může potencionovaný přípravek PREZISTA zvýšit plazmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Při současném užívání potencionovaného přípravku PREZISTA s těmito analgetiky je doporučeno klinické sledování.

ESTROGENOVÁ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně) Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg jednou denně	S darunavirem/ritonavirem nebylo studováno. AUC ethinylestradiolu ↓ 44 %^β C_{min} ethinylestradiolu ↓ 62 %^β C_{max} ethinylestradiolu ↓ 32 %^β AUC norethisteronu ↓ 14 %^β C_{min} norethisteronu ↓ 30 %^β C_{max} norethisteronu ↔^β ^β s darunavirem/ritonavirem	Pokud se s přípravky obsahujícími drospirenon podává přípravek PREZISTA, doporučuje se kvůli potenciálu k hyperkalemii klinické sledování. Při současném užívání přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru a estrogenních antikoncepčních přípravků se doporučuje využít alternativní nebo doplňující antikoncepční metody. Pacientky, které užívají estrogeny v rámci hormonální substituční léčby, mají být klinicky sledovány pro možnost známek estrogenní deficeience.
ANTAGONISTÉ OPIOIDŮ		
Naloxegol	Nebylo studováno.	Současné podávání potencionálního přípravku PREZISTA s naloxegolem je kontraindikováno.
INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)		
Léčba erektilní dysfunkce Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ve studiích interakcí[#] byla systémová expozice sildenafilu srovnatelná po užití jedné dávky 100 mg sildenafilu samostatně a po užití jedné dávky 25 mg sildenafilu současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinace avanafilu a přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikována (viz bod 4.3). Při současném užívání jiných PDE-5 inhibitorů k léčbě erektilní dysfunkce spolu s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru je nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sildenafilem, vardenofilem nebo tadalafil, doporučuje se nepřekročit jednotlivou dávku sildenafilu 25 mg za 48 hodin, jednotlivou dávku vardenafilu 2,5 mg za 72 hodin nebo jednotlivou dávku tadalafilu 10 mg za 72 hodin.
Léčba plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil	Nebylo studováno. Současné užívání sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu nebo tadalafilu. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaného současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru nebyla stanovena. Existuje zvýšený potenciál pro nežádoucí účinky spojené se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.

INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol 20 mg jednou denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterální) Zolpidem Midazolam (perorální) Triazolam	Nebylo studováno. Sedativa/hypnotika jsou značně metabolizována CYP3A. Současné podávání přípravků PREZISTA/ritonavir může způsobit velké zvýšení koncentrací těchto léčivých přípravků. Společné podání s parenterálním midazolamem a přípravky PREZISTA/ritonavirem může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Údaje o společném podávání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3 – 4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě.	Je doporučeno klinické sledování v případě současného podání přípravku PREZISTA s těmito sedativy/hypnotiky a mělo by být zváženo snížení dávky sedativ/hypnotik. Společné podání přípravků PREZISTA/ritonaviru s parenterálním midazolamem by mělo být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační nedostatečnosti a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka. Přípravek PREZISTA s ritonavirem v nízké dávce je s triazolamem nebo perorálním midazolamem kontraindikován (viz bod 4.3).
LÉČBA PŘEDČASNÉ EJAKULACE		
Dapoxetin	Nebylo studováno.	Současné podávání s potencovaným přípravkem PREZISTA s dapoxetinem je kontraindikováno.
UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nebylo studováno.	Je třeba opatrnosti a sledování nežádoucích účinků fesoteridonu nebo solifenacinu. Možná bude nutné snížit dávku fesoteridonu nebo solifenacinu.

Studie byly provedeny při dávkách darunaviru nižších než doporučených nebo při různých dávkovacích režimech (viz bod 4.2 Dávkování)

† Účinnost a bezpečnost podávání přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru a kterýmkoli dalším HIV PI (např. (fos)amprenavirem a tipranavirem) nebyly u pacientů s HIV stanoveny. Podle současných léčebných postupů se podávání více než jednoho inhibitory proteázy obecně nedoporučuje.

‡ Studie byla provedena s tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg jednou denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že před rozhodnutím použít antivirotikum k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence je nutno vzít v úvahu údaje získané u zvířat a klinickou zkušenost u těhotných žen.

U těhotných žen nejsou k dispozici odpovídající, dobře kontrolované studie sledující vliv darunaviru na těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru by měl být užíván během těhotenství pouze, pokud přínos léčby převyší možné riziko.

Kojení

Není známo, zda je darunavir vylučován do mateřského mléka. Ve studiích na laboratorních potkanech bylo prokázáno vylučování darunaviru do mléka a vysoké hladiny (1 000 mg/kg/den) měly za následek toxické účinky na potomstvo.

Ženy užívající přípravek PREZISTA mají být poučeny, aby nekojily z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

Údaje o účinku darunaviru na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. U laboratorních potkanů, kterým byl podáván darunavir, nebyl pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

PREZISTA v kombinaci s ritonavirem nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů však byly během léčby přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru hlášeny závratě. Je to nutné mít na paměti při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Během klinického vývojového programu (n = 2 613 již dříve léčených subjektů, u kterých byla zahájena léčba kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně), se u 51,3 % subjektů objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Celková průměrná doba léčby byla 95,3 týdne. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky z klinických studií a spontánních hlášení byly průjem, nauzea, vyrážka, bolest hlavy a zvracení. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou akutní selhání ledvin, infarkt myokardu, imunorestituční zánětlivý syndrom, trombocytopenie, osteonekróza, průjem, hepatitida a pyrexie.

Podle 96týdenní analýzy byl bezpečnostní profil kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně u dosud neléčených pacientů podobný profilu zjištěnému u kombinace PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již léčených pacientů s výjimkou nauzey, která byla pozorována častěji u pacientů dosud neléčených. Intenzita nauzey byla převážně mírná. Ve 192týdenní analýze u dosud neléčených pacientů, u kterých střední doba léčby kombinací PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně byla 162,5 týdne, nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní nálezy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů a kategorie frekvence. V každé kategorii frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky pozorované u darunaviru/ritonaviru v klinických studiích a post-marketingu

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	
méně časté	herpes simplex

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
méně časté	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
vzácné	zvýšení počtu eosinofilů
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom, hypersenzitivita (léková)
<i>Endokrinní poruchy</i>	
méně časté	hypotyreóza, zvýšení tyreostimulačního hormonu v krvi
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
méně časté	dna, anorexie, snížení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, hyperglykemie, insulinová rezistence, snížení HDL, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	insomnie
méně časté	deprese, dezorientace, úzkost, porucha spánku, neobvyklé sny, noční můry, snížení libida
vzácné	stav zmatenosti, změna nálady, neklid
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolest hlavy, periferní neuropatie, závratě
méně časté	letargie, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, porucha pozornosti, porucha paměti, somnolence
vzácné	synkopa, konvulze, ageuzie, porucha spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
méně časté	překrvení spojivky, suché oko
vzácné	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
méně časté	vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	
méně časté	infarkt myokardu, angina pectoris, prodloužený QT na EKG, tachykardie
vzácné	akutní infarkt myokardu, sinová bradykardie, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	
méně časté	hypertenze, návaly
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
méně časté	dyspnoe, kašel, epistaxe, podráždění hrdla
vzácné	rinorea

<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem
časté	zvracení, nauzea, bolest břicha, zvýšení krevní amylázy, dyspepsie, distenze břicha, flatulence
méně časté	pankreatitida, gastritida, gastroezofageální reflux, aftózní stomatitida, regurgitace žaludečního obsahu, sucho v ústech, břišní diskomfort, zácpa, zvýšení lipázy, říhání, orální dysestezie
vzácné	stomatitida, hematemeza, cheilitida, suché rty, povleklý jazyk
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšení alaninaminotransferázy
méně časté	hepatitida, cytolytická hepatitida, steatóza jater, hepatomegalie, zvýšení transamináz, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
časté	vyrážka (včetně makulózní, makulopapulózní, papulózní, erytematické a svědivé vyrážky), pruritus
méně časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitida, kopřivka, ekzém, erytém, hyperhidróza, noční pocení, alopecie, akné, suchá kůže, pigmentace nehtů
vzácné	DRESS, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, dermatitida, seboroická dermatitida, kožní léze, xeroderma
není známo	toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
méně časté	myalgie, osteonekróza, svalové stahy, svalová slabost, artralgie, bolest končetin, osteoporóza, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi
vzácné	muskoskeletální ztuhlost, artritida, ztuhlost kloubů
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
méně časté	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, nefrolitiáza, zvýšení kreatininu v krvi, proteinurie, bilirubinurie, dysurie, nykturie, polakisurie
vzácné	snížení clearance kreatininu ledvinami
vzácné	krystalová nefropatie [§]
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	erektilní dysfunkce, gynekomastie

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	astenie, únava
méně časté	pyrexie, bolest na hrudi, periferní otok, malátnost, pocit tepla, podráždění, bolest
vzácné	zimnice, abnormální pocit, xeróza

§ nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh. Podle pokynu k souhrnu údajů o přípravku (revize 2, září 2009) byla frekvence tohoto nežádoucího účinku v období po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

V klinických studiích byla vyrážka nejčastěji mírná až středně těžká, často se vyskytovala během prvních čtyř týdnů léčby a s dalším podáváním vymizela. Pro případy těžkých kožních reakcí je varování uvedeno v bodu 4.4.

Během klinického vývojového programu s raltegravirem u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na kauzalitu, častější u režimů obsahujících přípravek PREZISTA/ritonavir + raltegravir ve srovnání s režimy obsahujícími přípravek PREZISTA/ritonavir bez raltegraviru nebo raltegravir bez přípravku PREZISTA/ritonaviru. Vyrážka, která byla zkoušejícím považována za související s prodáním léčivého přípravku, měla výskyt podobný. Podíly výskytu vyrážky (všech kauzalit) upravené podle expozice byly 10,9; 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientoroků; a u vyrážky spojené s podáním léčivého přípravku 2,4; 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientoroků. Vyrážky pozorované v klinických studiích byly většinou mírné až středně těžké a nevedly k ukončení léčby (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Muskuloskeletální abnormality

Při užití proteázových inhibitorů zejména v kombinaci s NRTIs byly hlášeny zvýšení CPK, myalgie, myositida a vzácně rhabdomyolýza.

Případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s všeobecně uznávanými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Frekvence výskytu není známa (viz bod 4.4).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunitní deficiencí se mohou při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) objevit zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení u hemofilických pacientů

U hemofilických pacientů léčených antiretrovirovými proteázovými inhibitory byly hlášeny případy zvýšeného spontánního krvácení (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Posouzení bezpečnosti u pediatrických pacientů je založeno na 48týdenní analýze údajů o bezpečnosti ze dvou studií fáze II. Hodnoceny byly následující populace pacientů (viz bod 5.1)

- 80 dětských pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými, kteří dostávali tablety PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s jinými antiretrovirovými.
- 21 dětských pacientů infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými ve věku 3 až < 6 let a s tělesnou hmotností 10 až < 20 kg (16 účastníků od 15 kg do < 20 kg), kteří

dostávali perorální suspenzi PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky

- 12 dětských pacientů infikovaných virem HIV-1 dosud neléčených antiretrovirotiky ve věku od 12 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří dostávali tablety přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru jednou denně v kombinaci s jinými antiretrovirotiky (viz bod 5.1).

Celkově byl bezpečnostní profil u těchto pediatrických pacientů podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému u dospělé populace.

Další skupiny pacientů

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Mezi 1 968 pacienty léčenými přípravkem PREZISTA podávaným s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně), kteří již byli dříve léčeni, bylo 236 pacientů infikováno současně hepatitidou B nebo C. U současně infikovaných pacientů byla vyšší pravděpodobnost výchozího a náhlého zvýšení jaterních aminotransferáz než u pacientů bez chronické virové hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru jsou u lidí omezené. Jednorázová dávka perorálního roztoku darunaviru až do 3 200 mg a darunaviru tablet až do dávky 1 600 mg v kombinaci s ritonavirem byly podány zdravým dobrovolníkům bez neobvyklých symptomatických projevů.

Proti předávkování přípravkem PREZISTA neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování přípravkem PREZISTA spočívá v celkové podpůrné léčbě, včetně sledování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru na proteiny není pravděpodobné, že by k odstranění léčivé látky významně přispěla dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE10

Mechanismus účinku

Darunavir je inhibitor dimerizace a katalytické aktivity HIV-1 proteázy (K_D $4,5 \times 10^{-12}$ M). Selektivně inhibuje štěpení HIV kódovaných Gag-Pol polyproteinů v buňkách infikovaných virem a tím brání tvorbě zralých infekčních virových částic.

Antivirové účinky *in vitro*

Darunavir je účinný proti laboratorním kmenům a klinickým izolátům HIV-1 a laboratorním kmenům HIV-2 v akutně infikovaných T-buněčných liniích, mononukleárních buňkách lidské periferní krve a v lidských monocitech/makrofázích s mediánem EC_{50} hodnot v rozmezí od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivirový účinek proti širokému spektru HIV-1 skupiny M (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O primárních izolátů s EC_{50} hodnotami v rozmezí od < 0,1 do 4,3 nM.

Hodnoty EC_{50} jsou značně pod 50 % koncentrace buněčné toxicity, která se pohybuje od 87 μ M do > 100 μ M.

Rezistence

Selekce *in vitro*-rezistentního viru darunaviru z divokého (terénního) typu HIV-1 byla zdoluhavá (> 3 roky). Selektované viry nebyly schopny růst v přítomnosti darunaviru v koncentracích vyšších než 400 nM. Viry selektované za těchto podmínek a vykazující sníženou citlivost k darunaviru (rozmezí: 23 - 50násobné) měly zakotvenou substituci 2 až 4 aminokyselin v proteázovém genu. Sníženou citlivost těchto virů k darunaviru ve vybraných experimentech nelze vysvětlovat vznikem těchto proteázových mutací.

Údaje z klinických hodnocení u pacientů již dříve léčených antiretrovirotky (*TITAN* a souhrnná analýza z hodnocení *POWER* 1, 2 a 3 a *DUET* 1 a 2) ukázaly, že virologická odpověď na přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru byla snížena, pokud na počátku byly přítomny 3 nebo více darunavirových RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V a L89V), nebo pokud se tyto mutace vyvinuly během léčby.

Nárůst výchozí násobné změny účinné koncentrace (EC₅₀) (FC) darunaviru byl spojen se snižováním virologické odpovědi. Byly identifikovány spodní a vrchní klinické hranice 10 a 40. Izoláty s výchozí FC ≤ 10 jsou citlivé; izoláty s FC > 10 až 40 mají sníženou citlivost; izoláty a FC > 40 jsou rezistentní (viz Klinické výsledky).

Viry izolované od pacientů léčených kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně, u kterých došlo k virologickému selhání – virologickému relapsu (reboundu), které byly citlivé k tipranaviru na počátku léčby, zůstaly ve většině případů citlivé k tipranaviru i po léčbě.

Nejnižší četnosti vzniku rezistentních HIV virů jsou pozorovány u pacientů dosud antiretrovirotky neléčených, kterým je poprvé podáván darunavir v kombinaci s jinými antivirotky.

Tabulka níže ukazuje vývoj mutací proteázy HIV-1 a ztrátu citlivosti k PI při virologických selháních v době dosažení cílového parametru hodnocení *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS 192. týden	ODIN 48. týden		TITAN 48. týden
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 298
Celkový počet virologických selhání ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Pacienti v reboundu	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Subjekty nereagující na léčbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se vyvinuly mutace ^b při dosažení cílového parametru hodnocení, n/N				
Primární (velké) PI mutace	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se objevila ztráta citlivosti k PI při dosažení cílového parametru hodnocení ve srovnání s výchozím stavem, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sachinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR VF neupravený algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kopiích/ml, s výjimkou hodnocení *TITAN* (HIV-1

RNA < 400 kopií/ml)

^b seznam IAS-USA

Zkřížená rezistence

FC darunaviru byla menší než 10 pro 90 % z 3 309 klinických izolátů rezistentních k amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru a/nebo tipranaviru, což prokazuje, že viry rezistentní k většině PI zůstávají citlivé k darunaviru.

U virologických selhání ve studii *ARTEMIS* nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými PI.

Klinické výsledky

Dospělí pacienti Výsledky klinických hodnocení u dosud neléčených pacientů jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku pro tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg nebo perorální suspenze 100 mg/ml.

Účinnost přípravku PREZISTA 600 mg dvakrát denně podávaného se 100 mg ritonaviru dvakrát denně u již ART léčených pacientů

Důkaz účinnosti přípravku PREZISTA podávaného s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) pacientům již dříve ART léčeným je založen na 96týdenní analýze fáze III studie *TITAN* u již dříve ART léčených pacientů, kteří ale dosud nikdy nedostávali lopinavir, na 48týdenní analýze fáze III studie *ODIN* u pacientů již dříve léčených ART, kteří nevykazovali DRV-RAM, a na analýze 96týdenních údajů z fáze IIb studií *POWER 1* a *2* u pacientů již dříve ART léčených a s vysokou úrovní rezistence k PI.

TITAN je randomizovaná kontrolovaná otevřená studie fáze III srovnávající přípravek PREZISTA podávaný v kombinaci s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) s lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg dvakrát denně) u již ART léčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří ale ještě nedostávali lopinavir. Obě ramena používala optimalizovaný základní léčebný režim (OBR = Optimized Background Regimen) složený z nejméně 2 antiretrovirových agens (NRTI buď s nebo bez NNRTI).

Níže uvedená tabulka shrnuje údaje o účinnosti z 48týdenní analýzy studie *TITAN*.

TITAN			
Výsledky	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně + OBR n = 297	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) ^b
Medián změny počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c NC = F

Noninferiorita virologické odpovědi na léčbu kombinací PREZISTA/ritonavir definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA v plazmě < 400 a < 50 kopií/ml byla prokázána ve 48. týdnu (v předem definovaném 12% noninferioritním rozmezí) jak pro ITT populaci tak i pro OP populaci. Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou údajů v 96. týdnu léčby studie *TITAN*; 60,4 % pacientů ve skupině s kombinací PREZISTA/ritonavir mělo v 96. týdnu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ve srovnání s 55,2 % ve skupině s kombinací lopinavir/ritonavir [rozdíl: 5,2 %, 95% interval spolehlivosti (-2,8; 13,1)].

ODIN je otevřené randomizované hodnocení fáze III srovnávající kombinaci PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně s kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již dříve

ART léčených HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých se při screeningovém vyšetření genotypové rezistence neobjevily žádné mutace spojené s rezistencí (RAM) k darunaviru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a u nichž byla prokázána virová nálož HIV-1 RNA > 1 000 kopií/ml. Analýza účinnosti je založena na 48 týdnech léčby (viz tabulka níže). Obě ramena užívala optimalizovaný základní režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výstupy	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně + OBR n = 294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n = 296	Rozdíly v léčbě (95% CI pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
S počáteční HIV-1 RNA (kopií/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)
S výchozím počtem CD4+ buněk (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S podtypem HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Jiný ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c Podtypy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF a CRF06_CPX

^d Rozdíly v průměrných hodnotách

^e Poslední pozorování bylo dopočítáno

Ve 48. týdnu se virologická odpověď definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA < 50 kopií/ml u léčby kombinací PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně ukázala jako non-inferioritní (v rozmezí 12 %, předem definovaném jako non-inferioritní) ve srovnání s kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně jak u ITT populace, tak i u OP populace.

Kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně podávaná u pacientů již dříve antiretrovirotiky léčených nesmí být použita u pacientů s jednou nebo více než jednou mutací spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo u HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk x 10⁶/l (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s jiným podtypem HIV-1 než B jsou dostupné pouze omezené údaje.

POWER 1 a POWER 2 jsou randomizované kontrolované klinické studie srovnávající přípravky PREZISTA podávaný s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) s kontrolní skupinou dostávající zkoušejícím vybranou léčbu založenou na PI u HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých před tím došlo k selhání více než 1 režimu obsahujícího PI. OBR sestávající se nejméně ze 2 NRTIs s enfuvirtidem nebo bez enfuvirtidu (ENF) byl použit v obou studiích.

V tabulce níže jsou uvedena data 48týdenní a 96týdenní analýzy účinnosti ze sloučených studií **POWER 1** a **POWER 2**.

POWER 1 a POWER 2 sloučené údaje						
	Týden 48			Týden 96		
<i>Výstupy</i>	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 131	Kontrola n = 124	Rozdíl v léčbě	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 131	kontrola n = 124	Rozdíl v léčbě
HIV RNA < 50 kopií/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
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Poslední pozorování bylo dopočítáno

^c 95% interval spolehlivosti

Analýza dat z 96 týdnů léčby ve studiích *POWER* potvrdila trvalou antiretrovirální účinnost a imunologický přínos.

Z 59 pacientů, kteří ve 48. týdnu reagovali kompletní virovou supresí (< 50 kopií/ml), odpovídalo v 96. týdnu 47 pacientů (80 % respondentů z 48. týdne).

Základní genotyp nebo fenotyp a virologické výsledky

Výchozí genotyp a FC darunaviru (relativní posun v citlivosti vzhledem k referenčnímu vzorku) se ukázaly jako predikační faktor virologické odpovědi.

Podíl (%) pacientů s odpovědí (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ve 24. týdnu) na přípravku PREZISTA podávaný s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) u výchozího genotypu^a a výchozí FC darunaviru a při použití enfuvirtidu (ENF): dle analýzy studií POWER a DUET.

	Počet výchozích mutací ^a				Výchozí DRV FC ^b			
Odpověď (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 24) %, n/N	Všechna rozmezí	0 - 2	3	≥ 4	Všechna rozmezí	≤ 10	10 - 40	> 40
Všichni pacienti	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
Pacienti s no/non-naíve užíváním 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
Pacienti s naíve užíváním 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 počet mutací ze seznamu mutací spojených se sníženou odpovědí na kombinaci PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V nebo L89V)

^b násobek změny v EC₅₀

^c „Pacienti s no/non-naíve užíváním ENF“ jsou pacienti, kteří neužívali ENF nebo užívali ENF, ale nikoli poprvé

^d „Pacienti s naíve užíváním ENF“ jsou pacienti, kteří užívali ENF poprvé

Pediatrická populace

Výsledky klinických studií u pediatrických pacientů dosud neléčených antiretrovirovou terapií ve věku od 12 do 17 let viz Souhrn údajů o přípravku pro tablety PREZISTA 400 a 800 mg a perorální suspenzi PREZISTA 100 mg/ml.

Pediatrická populace již dříve léčení antiretrovirotiky ve věku od 6 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg

DELPHI je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru u 80 dětských pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirotiky. Tito pacienti dostávali přípravek PREZISTA/ritonavir dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirotiky (viz bod 4.2 – doporučené dávkování podle tělesné hmotnosti). Virologická odpověď byla definována jako snížení virové nálože HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log₁₀ oproti výchozímu stavu.

Pacientům, u kterých ve studii hrozilo riziko ukončení léčby kvůli nesnášenlivosti perorálního roztoku ritonaviru (např. averze k chuti), bylo povoleno přejít na lékovou formu tobolek. Ze 44 pacientů užívajících perorální roztok ritonaviru přešlo 27 pacientů na 100mg tobolek a překročilo dávku ritonaviru založenou na tělesné hmotnosti bez pozorované změny v bezpečnosti.

DELPHI	
Výsledky v týdnu 48	PREZISTA/ritonavir n = 80
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	47,5 % (38)
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozí hodnoty ^b	147

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR.

^b Pacienti, kteří nedokončili léčbu, jsou počítáni jako selhání: pacienti, kteří přerušili léčbu předčasně, jsou zařazeni se změnou rovnou 0.

Podle algoritmu TLOVR, do něhož nebyly zahrnuty případy nevírologického selhání, se virologické selhání vyskytlo u 24 (30,0 %) pacientů; u 17 (21,3 %) došlo k reboundu a 7 (8,8 %) neodpovídalo na léčbu.

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky ve věku 3 až < 6 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku PREZISTA/ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky u 21 již dříve léčených pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 10 kg až < 20 kg byly hodnoceny v otevřené studii fáze II **ARIEL**. Pacientům podávaný dávkovací režim dvakrát denně se odvíjel od tělesné hmotnosti; pacienti s tělesnou hmotností 10 kg až < 15 kg dostávali darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrát denně a pacienti s tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg dostávali darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrát denně. V týdnu 48 byla u 16 pediatrických pacientů 15 kg až < 20 kg a 5 pediatrických pacientů 10 kg až < 15 kg dostávajících přípravek PREZISTA/ritonavir v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky vyhodnocena virologická odpověď definovaná jako podíl pacientů s potvrzenou virovou náloží < 50 HIV-1 RNA kopií/ml (dávkování podle tělesné hmotnosti viz bod 4.2).

ARIEL		
Výstupy v týdnu 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg až < 15 kg n = 5	15 kg až < 20 kg n = 16
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
Procentuální změna CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	4	4
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	16	241

^a Dopočítáno podle algoritmu TLOVR.

^b NC = F

Pro pediatrické pacienty pod 15 kg jsou dostupné pouze omezené údaje o účinnosti, pro dávkování tedy nelze dát žádná doporučení.

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně) v kombinaci se základním režimem léčby byla hodnocena v klinické studii u 36 těhotných žen (18 v každém rameni), které byly v druhém a třetím trimestru těhotenství a po porodu. Virologická odpověď byla zachována v průběhu studie v obou ramenech. U žádného z novorozenců narozených 31 matkám, které byly při porodu léčeny antiretroviroty, nedošlo k přenosu z matky na dítě. Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru/ritonaviru u dospělých infikovaných virem HIV-1 nebyly pozorovány žádné nové klinicky relevantní závěry (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného společně s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů infikovaných HIV-1. Expozice darunaviru u pacientů infikovaných HIV-1 byla ve srovnání se zdravými subjekty zvýšena. Vysvětlením může být vyšší koncentrace α_1 -kyselého glykoproteinu (AAG) u pacientů infikovaných HIV-1 vedoucí k vyšší vazebnosti darunaviru na AAG plazmatické proteiny a následně vyšším plazmatickým koncentracím. Darunavir je primárně metabolizován CYP3A. Ritonavir inhibuje CYP3A, a tím značně zvyšuje plazmatické koncentrace darunaviru.

Absorpce

Po perorálním podání je darunavir rychle absorbován. Nejvyšší plazmatické koncentrace darunaviru je v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru obvykle dosaženo během 2,5 až 4,0 hodin.

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg samostatně byla přibližně 37 % a v přítomnosti ritonaviru 100 mg dvakrát denně se zvýšila přibližně na 82 %. Při perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně bylo celkové zvýšení farmakokinetiky systémové expozice darunaviru ritonavirem přibližně 14násobné (viz bod 4.4).

Při užívání nalačno je relativní biologická dostupnost darunaviru v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru o 30 % nižší než při užívání s jídlem. Tablety přípravku PREZISTA by proto měly být užívány spolu s ritonavirem a s jídlem. Druh potravin expozici darunaviru neovlivňuje.

Distribuce v organismu

Darunavir je přibližně z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Darunavir se primárně váže na plazmatický α_1 -kyselý glykoprotein.

Po intravenózním podání činil distribuční objem darunaviru samotného $88,1 \pm 59,0$ l (průměr $\pm$ SD) a byl zvýšen na $131 \pm 49,9$ l (průměr $\pm$ SD) za přítomnosti 100 mg ritonaviru 2x denně.

Biotransformace

V pokusech *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy (HLMs) bylo zjištěno, že darunavir je primárně metabolizován oxidací. Darunavir je extenzivně metabolizován jaterním CYP systémem, téměř výlučně izoenzymem CYP3A4. Studie se značeným ^{14}C -darunavirem u zdravých dobrovolníků prokázaly, že většina radioaktivity po jedné dávce 400/100 mg kombinace darunaviru s ritonavirem v plazmě náležela základní léčivé látce. U lidí byly identifikovány nejméně 3 oxidační metabolity; účinnost všech byla nejméně 10krát nižší než účinnost darunaviru proti divokému typu HIV.

Eliminace z organismu

Po dávce 400/100 mg kombinace ^{14}C -darunaviru s ritonavirem bylo přibližně 79,5 % ^{14}C -darunaviru nalezeno ve stolici a 13,9 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě ^{14}C -darunaviru nalezeno 41,2 % ve stolici a 7,7 % v moči. Výsledný eliminační poločas darunaviru v kombinaci s ritonavirem činil přibližně 15 hodin.

Clearance po intravenózním podání samotného darunaviru (150 mg) činila 32,8 l/hod a v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru 5,9 l/hod.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným dvakrát denně u 74 již dříve léčených pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg ukázala, že podání dávek přípravku PREZISTA/ritonaviru založených na tělesné hmotnosti vede k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých, kteří jsou léčeni kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným dvakrát denně u 14 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování založené na tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých dostávajících kombinaci PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 12 dosud neléčených pediatrických pacientů ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg ukázala, že kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně vede ke srovnatelné expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně. Proto lze použít stejnou jednodenní dávku u dospívajících pacientů se zkušeností s léčbou ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 10 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let s tělesnou hmotností alespoň 14 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování na základě tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání přípravku PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně (viz bod 4.2). Navíc farmakokinetické modely a simulace expozic darunavirem potvrdily u pediatrických pacientů napříč věkovým rozmezím 3 až < 18 let takové expozice darunavirem, jaké byly pozorovány v klinických hodnoceních a které umožnily identifikovat dávkovací schéma kombinace PREZISTA/ritonavir jednou denně, která je založena na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností minimálně 15 kg, kteří jsou buď doposud neléčeni nebo již dříve léčeni bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Starší pacienti

Populační analýza farmakokinetiky HIV infikovaných pacientů prokázala, že ve věkovém rozmezí (18 až 75 let) není významný rozdíl ve farmakokinetice hodnocené u HIV infikovaných pacientů ($n = 12$, stáří ≥ 65) (viz bod 4.4). U pacientů nad 65 let však byly k dispozici pouze omezené údaje.

Pohlaví

Populační analýza farmakokinetiky prokázala mírné zvýšení expozice darunaviru (16,8 %) u HIV infikovaných žen ve srovnání s muži. Tento rozdíl není klinicky významný.

Porucha funkce ledvin

Výsledky bilanční studie kombinace ^{14}C -darunaviru s ritonavirem prokázaly, že přibližně 7,7 % podané dávky darunaviru je vyloučeno močí v nezměněné formě.

Třebaže nebyl darunavir u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin studován, populační analýza farmakokinetiky prokázala, že farmakokinetika darunaviru nebyla u pacientů infikovaných HIV se zhoršenou funkcí ledvin významně ovlivněna (CrCl mezi 30 - 60 ml/min, $n = 20$) (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Darunavir je převážně metabolizován a eliminován játry. Ve studii s opakovaným podáním přípravku PREZISTA s ritonavirem (600/100 mg) dvakrát denně bylo prokázáno, že celkové plazmatické koncentrace darunaviru u subjektů s lehkou (Child-Pugh třída A, $n = 8$) a středně těžkou (Child-Pugh třída B, $n = 8$) poruchou funkce jater byly srovnatelné s koncentracemi u zdravých subjektů. Koncentrace volného darunaviru byly však o přibližně 55 % (Child-Pugh třída A) a 100 % (Child-Pugh třída B) vyšší. Klinický význam tohoto zvýšení není znám, proto má být přípravek PREZISTA užíván s opatrností. Účinek těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku darunaviru nebyl dosud studován (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Těhotenství a období po porodu

Celková expozice darunaviru a ritonaviru po dávce darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denně a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby byla obecně nižší v průběhu těhotenství než po porodu. Nicméně farmakokinetické parametry nevázaného (tj. aktivního) darunaviru byly redukovány méně v průběhu těhotenství než po porodu kvůli zvýšené frakci nevázaného darunaviru během těhotenství ve srovnání s obdobím po porodu.

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 600/100 mg dvakrát denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého trimestru těhotenství, třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=12)^a	Třetí trimestr těhotenství (n=12)	Období po porodu (6-12 týdnů) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	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	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a $n=11$ pro AUC_{12h}

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=17)	Třetí trimestr těhotenství (n=15)	Období po porodu (6-12 týdnů) (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

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 28 %, 26 % a 26 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} o 18 %, 16 % nižší a 2 % vyšší než po porodu.

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 33 %, 31 % a 30 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} o 29 %, 32 % a 50 % nižší než po porodu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity na zvířatech byly provedeny v dávkování až do klinických hladin se samotným darunavirem na myších, laboratorních potkanech a psech a v kombinaci s ritonavirem na laboratorních potkanech a psech.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u myší, laboratorních potkanů a psů byly nalezeny pouze omezené důsledky léčby darunavirem. U hlodavců byly identifikovány jako cílové orgány

hematopoetický systém, koagulační systém, játra a štítná žláza. Byl pozorován variabilní, ale mírný pokles parametrů erytrocytů společně se zvýšením aktivovaného parciálního tromboplastinového času.

Změny byly pozorovány v játrech (hepatocytární hypertrofie, vakuolizace, zvýšení jaterních enzymů) a štítné žláze (folikulární hypertrofie). U laboratorních potkanů vedla kombinace darunaviru s ritonavirem k mírnému zvýšení účinku na parametry erytrocytů, na játra a štítnou žlázu a ke zvýšení incidence ostrůvků fibrózy v pankreatu (pouze u samců laboratorních potkanů) ve srovnání se samotným darunavirem. U psů nebyly zjištěny žádné významnější nálezy toxicity nebo identifikovány cílové orgány až do dávek ekvivalentních klinickým v doporučené dávce.

Ve studii provedené u laboratorních potkanů byly sníženy počty corpora lutea a implantací za přítomnosti maternální toxicity. Na druhé straně nebylo zjištěno žádné ovlivnění páření nebo fertility při léčbě darunavirem až do dávky 1 000 mg/kg/den a hladinách expozice nižších (AUC -0,5krát) než u lidí v klinicky doporučené dávce. Až do stejných dávek nebyla zjištěna teratogenita u laboratorních potkanů a králíků při léčbě darunavirem a ani u myši při léčbě darunavirem v kombinaci s ritonavirem. Hladiny expozice byly nižší než expozice v doporučených klinických dávkách pro lidi. Při hodnocení pre- a postnatálního vývoje laboratorních potkanů byl darunavir s ritonavirem nebo bez ritonaviru příčinou přechodného snížení přírůstku tělesné hmotnosti mláďat během laktace a došlo k mírnému opoždění v otevření očí a uší. Darunavir v kombinaci s ritonavirem způsobil snížení přežívání mláďat, které se projevilo nepříznivou odpovědí v 15. dni laktace a snížením počtu přežitých mláďat během laktace. Tyto účinky mohou být přičítány sekundární expozici léčivé látky u mláďat mateřským mlékem a/nebo maternální toxicitě. Po odstavení nebyly žádné funkce samotným darunavirem nebo v kombinaci s ritonavirem ovlivněny. U juvenilních laboratorních potkanů dostávajících darunavir až do dne 23 - 26 byla pozorována zvýšená mortalita, u některých zvířat s křečemi. Expozice v plazmě, játrech a mozku byly po srovnatelných dávkách v mg/kg mezi 5. a 11. dnem věku významně vyšší než u dospělých potkanů. Po 23. dni života byla expozice srovnatelná s koncentrací u dospělých potkanů. Zvýšená expozice byla způsobena pravděpodobně alespoň částečně nezralostí enzymů metabolizujících léčivou látku u nedospělých zvířat. U nedospělých potkanů s dávkou 1 000 mg/kg darunaviru (jednorázová dávka) ve 26. dni věku nebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) ve 23. až 50. dni věku nebyla pozorována žádná s léčbou spojená úmrtí a expozice a profil toxicity byly srovnatelné s dospělými potkany. Vzhledem k nejistotám týkajícím se rychlosti vývoje hematoencefalické bariéry u lidí a vývoje jaterních enzymů by se přípravek PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru neměl používat u pacientů do 3 let věku.

Na kancerogenní potenciál byl darunavir hodnocen po dobu až 104 týdnů u myši a potkanů při perorálním podání žaludeční sondou. Myším byly podávány denní dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanům denní dávky 50, 150 a 500 mg/kg. U samců i samic obou druhů byl pozorován na dávce závislý nárůst výskytu hepatocelulárních adenomů a karcinomů. U samců potkanů byly pozorovány adenomy folikulárních buněk štítné žlázy. U myši ani potkanů nezpůsobilo podání darunaviru statisticky významný vzestup výskytu dalších benigních nebo maligních neoplasmů. Pozorované hepatocelulární tumory a nádory štítné žlázy u hlodavců se nepovažují za významné pro člověka. Opakované podávání darunaviru potkanům vyvolalo indukci jaterních mikrozomálních enzymů a zvýšení vylučování hormonu štítné žlázy, což u potkanů, nikoli však u člověka, vede ke vzniku neoplasmů štítné žlázy. U nejvyšších zkoušených dávek byly systémové expozice (založené na AUC) darunaviru mezi 0,4 a 0,7násobkem (myši) a 0,7 a 1násobkem (potkani) expozic pozorovaných po podání doporučených terapeutických dávek člověku.

Po 2letém podávání darunaviru při expozicích rovnajících se nebo nižších než expozice u člověka byly pozorovány změny na ledvinách u myši (nefróza) a u potkanů (chronická progresivní nefropatie).

V řadě *in vitro* a *in vivo* zkoušek včetně testu reverzních mutací u bakterií (Amesův test), chromozomální aberace na lidských lymfocytech a mikronukleového testu *in vivo* u myši, nebyl darunavir mutagenní nebo genotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

PREZISTA 75 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek

PREZISTA 150 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek

PREZISTA 600 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Oranžová žlut' (E110)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PREZISTA 75 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 160ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 480 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.
Velikost balení je jedna lahvička.

PREZISTA 150 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 160ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 240 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.
Velikost balení je jedna lahvička.

PREZISTA 600 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 160ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 60 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.
Velikost balení je jedna lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

PREZISTA 75 mg potahované tablety

EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg potahované tablety

EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg potahované tablety

EU/1/06/380/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. února 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREZISTA 400 mg potahované tablety
PREZISTA 800 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PREZISTA 400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 0,834 mg oranžové žluti FCF (E110).

PREZISTA 800 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 800 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

PREZISTA 400 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Světle oranžová, oválná tableta o velikosti 19,1 mm, s vyraženým „400MG“ na jedné straně a „TMC“ na druhé straně.

PREZISTA 800 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Tmavě červená, oválná tableta o velikosti 20,0 mm, s vyraženým „800“ na jedné straně a „T“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PREZISTA podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě pacientů s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiency (HIV-1).

Přípravek PREZISTA podávaný současně s kobicistatem je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiency (HIV-1) (viz bod 4.2).

Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění vhodného dávkování k léčbě HIV-1 infekce u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří

- nebyli dosud léčeni antiretrovirovými (antiretroviral treatment – ART) (viz bod 4.2)
- byli již dříve antiretrovirovými léčivými přípravky bez mutací spojených s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs) a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$. K rozhodnutí, zda u těchto již dříve léčených pacientů začít s léčbou přípravkem PREZISTA je nutno užít testování genotypu (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena ošetřujícím lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce. Po zahájení léčby přípravkem PREZISTA je nutno pacienty upozornit, aby neměnili dávkování, lékovou formu nebo neukončovali léčbu bez porady s ošetřujícím lékařem.

Profil interakcí darunaviru závisí na tom, zda se ritonavir nebo kobicistat používá ke zlepšení farmakokinetiky. Darunavir proto může mít různé kontraindikace a doporučení pro kombinaci s dalšími léčivými přípravky závisí na tom, zda je účinek látky zvýšen ritonavirem nebo kobicistatem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Dávkování

Přípravek PREZISTA musí být vždy podáván perorálně s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru za účelem zvýšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Z tohoto důvodu musí být vždy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA přihlédnuto k údajům uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu nebo ritonaviru. Kobicistat není indikován v dávkovacím režimu dvakrát denně ani k užití u pediatrické populace mladší 12 let a s tělesnou hmotností méně než 40 kg.

PREZISTA je také dostupná jako perorální suspenze k použití u pacientů, kteří nemohou polykat tablety přípravku PREZISTA (viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek PREZISTA perorální suspenze).

Dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirovými

Doporučený dávkovací režim je 800 mg jednou denně užívaná se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem. Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně.

Dospělí pacienti již léčení antiretrovirovými

Doporučené dávkování je následující:

- U již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, kde neexistují mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.1) lze užít režim dávkování 800 mg jednou denně se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem. Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně.
- U všech ostatních již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, nebo pokud není k dispozici test genotypu HIV-1, je doporučené dávkování 600 mg dvakrát denně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně spolu s jídlem. Uvedeno v Souhrnech údajů o přípravku pro tablety PREZISTA 100 mg/ml perorální suspenze, 75 mg, 150 mg nebo 600 mg.

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

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirovými (od 3 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů.)

Doporučený dávkovací režim je 800 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, podávané spolu s jídlem nebo 800 mg jednou denně s kobicistatem v dávce 150 mg jednou denně podávané spolu s jídlem (u dospívajících pacientů ve věku 12 let nebo starších). K zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně lze použít tablety přípravku PREZISTA 400 mg a 800 mg. Dávka kobicistatu podávaná spolu s přípravkem PREZISTA u dětí mladších než 12 let věku nebyla stanovena.

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirovými (od 3 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů.)

Dávka kobicistatu podávaná spolu s přípravkem PREZISTA u dětí mladších než 12 let věku nebyla stanovena.

Doporučený dávkovací režim je následující:

U již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, kde neexistují mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.1) lze užít režim dávkování 800 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru

jednou denně, podávaných spolu s jídlem nebo 800 mg jednou denně s kobicistatem v dávce 150 mg jednou denně podávané spolu s jídlem (u dospívajících pacientů ve věku 12 let nebo starších). Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně. Dávka kobicistatu, která se má použít s přípravkem PREZISTA u dětí mladších 12 let věku, nebyla stanovena.

- u všech ostatních již dříve antiretrovirotky léčených pacientů, nebo pokud není k dispozici test genotypu HIV-1, je doporučené dávkování uvedeno v Souhrnech údajů o přípravku pro perorální suspenzi PREZISTA 100 mg/ml a tablety PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg.
- * DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V a L89V

Doporučení při vynechání dávky

V případě vynechání dávky přípravku PREZISTA a/nebo kobicistatu nebo ritonaviru do 12 hodin od doby obvyklého užívání má být pacient poučen, aby užil dávku přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru spolu s jídlem co nejdříve. Pokud si vynechání uvědomí za dobu delší než 12 hodin od obvyklého užívání, nemá již zapomenutou dávku užívat, ale má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Toto doporučení je založeno na poločasu darunaviru v přítomnosti kobicistatu nebo ritonaviru a na doporučeném přibližně 24hodinovém intervalu dávkování.

Pokud bude pacient během 4 hodin po užití přípravku zvracet, je nutno co nejdříve užít další dávku přípravku PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem spolu s jídlem. Pokud bude pacient zvracet po více než 4 hodinách po užití přípravku, nebude do doby plánovaného příštího pravidelného podání další dávku přípravku PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem potřebovat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním v této populaci jsou omezené, proto má být přípravek PREZISTA v této skupině užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Darunavir je metabolizován játry. U pacientů s lehkou (Child-Pugh třída A) nebo středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování, přípravek PREZISTA je však u těchto pacientů nutno používat s opatrností. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Těžké porucha funkce jater by mohla vést ke zvýšení expozice darunaviru a zhoršení bezpečnostního profilu. Přípravek PREZISTA se proto nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru (viz body 4.4 a 5.2). Kobicistat nebyl studován u pacientů léčených dialýzou, a proto nejsou žádná doporučení pro užívání darunaviru/kobicistatu u těchto pacientů.

Kobicistat inhibuje tubulární sekreci kreatininu a může způsobit mírné zvýšení sérového kreatininu a mírný pokles clearance kreatininu. Z tohoto důvodu může být zavádějící použití clearance kreatininu jako odhad renální eliminace. Kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky darunaviru by proto neměl být zahájen u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min jestliže jakákoli souběžná medikace vyžaduje úpravu dávky na základě clearance kreatininu: např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil (jako fumarát, fosfát nebo sukcinát) nebo adefovir dipovoxil.

Pro informace o kobicistatu nahlédněte k údajům uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku.

Pediatrická populace

Přípravek PREZISTA by se neměl používat u dětí

- mladších 3 let věku, a to kvůli bezpečnostním obavám (viz body 4.4 a 5.3) nebo
- s tělesnou hmotností méně než 15 kg, protože dávka pro tuto populaci nebyla stanovena na dostatečném počtu pacientů (viz bod 5.1).

Přípravek PREZISTA podávaný s kobicistatem by se neměl používat u dětí ve věku 3 až 11 let s tělesnou hmotností < 40 kg, protože dávka kobicistatu, která by se měla u těchto dětí používat, nebyla stanovena (viz body 4.4 a 5.3).

Tablety přípravku PREZISTA o síle 400 a 800 mg nejsou vhodné pro tuto populaci pacientů. K dispozici jsou jiné formulace, viz souhrn údajů o přípravku pro přípravky PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg tablety a perorální suspenze 100 mg/ml.

Těhotenství a období po porodu

V průběhu těhotenství a po porodu není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru. Přípravek PREZISTA/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převyší možné riziko (viz body 4.4, 4.6 a 5.2).

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg v těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz body 4.4 a 5.2). Proto se nemá léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem během těhotenství zahajovat, a ženy, které během léčby přípravkem PREZISTA/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.4 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit přípravek PREZISTA/ritonavir.

Způsob podání

Pacienty je nutno poučit, že mají přípravek PREZISTA užívat s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru během 30 minut po dojezení. Druh jídla nemá vliv na expozici darunaviru (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U pacientů s těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater.

Souběžná léčba s některou z následujících léčivých přípravků vzhledem k očekávanému poklesu plazmatických koncentrací darunaviru, ritonaviru a kobicistatu a potenciálu pro ztrátu terapeutického účinku (viz bod 4.4 a 4.5).

Týká se darunaviru potencovaného účinkem buď ritonaviru, nebo kobicistatu:

- Současné podávání s kombinovanými přípravky s obsahem lopinaviru/ritonaviru (viz bod 4.5).
- Současné podávání se silnými induktory CYP3A jako jsou rifampicin a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Současným užíváním je očekáváno snížení plazmatických koncentrací darunaviru, ritonaviru a kobicistatu, které může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoje rezistence (viz body 4.4. a 4.5).

Týká se darunaviru potencovaného účinkem buď kobicistatu, pokud není potencován ritonavirem:

- Darunavir potencovaný kobicistatem je více citlivý na induktory CYP3A než darunavir potencovaný ritonavirem. Souběžné užívání se silnými induktory CYP3A je kontraindikováno, vzhledem k možnému snížení expozice kobicistatu a darunaviru, která vede ke ztrátě terapeutického účinku. Silnými induktory CYP3A jsou např. karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (viz bod 4.4 a 4.5).

Darunavir potencovaný účinkem buď ritonaviru nebo kobicistatu inhibuje eliminaci léčivých látek, jejichž metabolismus je vysoce závislý na CYP3A, která vede ke zvýšení expozice těchto souběžně užívaných přípravků. Z tohoto důvodu je souběžné užívání takových léčivých přípravků, u nichž jsou

zvýšené koncentrace v plazmě doprovázeny výskytem závažných nežádoucích účinků a/nebo život ohrožujících příhod kontraindikováno (týká se darunaviru potencovaného buď ritonavirem nebo kobicistatem). K těmto léčivým látkám patří např.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolchicin pokud je užíván u pacientů s poruchou renální nebo jaterní funkce (viz bod 4.5)
- námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimoqid, kvetiapin, sertindol (viz bod 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění na midazolam podávaný parenterálně viz bod 4.5)
- sildenafil - je-li užit k léčbě plicní arteriální hypertenze, avanafil
- simvastatin, lovastatin, lomitapid (viz bod 4.5)
- tikagrelor (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se pravidelné hodnocení virologické odpovědi. V případě nedostatečné virologické odpovědi nebo její ztráty je nutno provést testování rezistence.

Přípravek PREZISTA 400 mg nebo 800 mg má být vždy užíván perorálně s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru pro zvýšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky (viz bod 5.2). Je tudíž vhodné před zahájením léčby přípravkem PREZISTA nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu nebo ritonaviru.

Zvýšení dávky ritonaviru nad doporučenou dávku v bodu 4.2 již významně neovlivnilo koncentrace darunaviru. Nedoporučuje se se měnit dávkování kobicistatu nebo ritonaviru.

Darunavir se váže především na α_1 -kyselý glykoprotein. Tato proteinová vazba je závislá na koncentraci, která indikuje saturaci vazby. Proto nelze vyloučit vytěsnění léčivých přípravků vysoce vázaných na α_1 -kyselý glykoprotein (viz bod 4.5).

Již dříve léčení pacienti – dávkování jednou denně

U již dříve léčených pacientů se kombinace PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem jednou denně nesmí podávat v případě, že pacienti vykazují jednu nebo více než jednu mutaci spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo při HIV-1 RNA v plazmě $\geq 100\,000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2). Kombinace s optimalizovaným základním režimem OBR jiným než ≥ 2 NRTI nebyla u této populace hodnocena. Omezené údaje jsou dostupné pro pacienty s jinými podtypy HIV-1 než B (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Užívání přípravku PREZISTA se nedoporučuje u pediatrické populace mladší než 3 roky nebo s tělesnou hmotností menší než 15 kg (viz body 4.2 a 5.3).

Těhotenství

Přípravek PREZISTA/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převyší možné riziko. Opatrnosti je zapotřebí u těhotných žen užívajících současně léčivé přípravky, které mohou podporovat snížení expozice darunavirem (viz bod 4.5 a 5.2).

Bylo prokázáno, že léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během druhého a třetího trimestru vede k nízké expozici darunaviru se snížením hladin C_{min} okolo 90 % (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí poskytovat dostatečnou potenciaci. Podstatné snížení

expozice darunaviru může vést k virologickému selhání a ke zvýšenému riziku přenosu infekce HIV z matky na dítě. Proto se léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem během těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby přípravkem PREZISTA/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

Starší populace

O užívání přípravku PREZISTA pacienti ve věku 65 let a staršími jsou k dispozici pouze omezené informace. Starším pacientům, kteří užívají přípravek PREZISTA, má být věnována zvýšená pozornost vzhledem k vyšší frekvenci snížené funkce jater a probíhajících onemocnění nebo k jiné léčbě (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné kožní reakce

Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru (n = 3 063) byly u 0,4 % pacientů hlášeny těžké kožní reakce, které mohly být provázeny horečkou a/nebo zvýšením aminotransferáz. Vzácně (< 0,1 %) byly hlášeny DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = poléková kožní vyrážka s eosinofilií a celkovými příznaky) a Stevens-Johnsonův syndrom a během post-marketingového používání byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza. Vyvinou-li se příznaky těžké kožní reakce, je nutno léčbu kombinací PREZISTA/ritonavir okamžitě ukončit. Závažné kožní příznaky mohou zahrnovat těžkou vyrážku nebo vyrážku provázenou horečkou, celkovou malátnost, únavu, bolesti svalů nebo kloubů, puchýře, léze v ústech, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eosinofilii, příznaky však nejsou omezeny pouze na vyjmenované.

Vyrážka se vyskytovala častěji u pacientů již dříve léčených kombinací PREZISTA/ritonavir + raltegravir než u pacientů léčených pouze přípravkem PREZISTA/ritonavir bez raltegraviru nebo pouze raltegravirem (bez přípravku PREZISTA) (viz bod 4.8).

Darunavir obsahuje sulfonamidovou složku. Přípravek PREZISTA by měl být používán s opatrností u pacientů se známou alergií na sulfonamidy.

Hepatotoxicita

U přípravku PREZISTA byla hlášena přípravkem vyvolaná hepatitida (např. akutní hepatitida, cytolytická hepatitida). Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru (n = 3 063) byla hepatitida hlášena u 0,5 % pacientů dostávajících kombinovanou antiretrovirovou léčbu s přípravkem PREZISTA/ritonavirem. U pacientů s existující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy B nebo C, je zvýšené riziko abnormalit jaterních funkcí včetně závažných a potenciálně fatálních nežádoucích účinků na játrech. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se informujte v příslušných souhrnech údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Před zahájením léčby kombinací PREZISTA s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru je nutné provést náležitá laboratorní vyšetření a pacienti je během léčby nutno sledovat. U pacientů s chronickou hepatitidou, cirhózou nebo u pacientů, kteří měli před léčbou zvýšenou hladinu aminotransferáz, je nutno zvážit častější sledování AST/ALT zejména během několika počátečních měsíců léčby kombinací PREZISTA s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru.

Objeví-li se u pacientů užívajících kombinaci PREZISTA/ritonavir zhoršení jaterních funkcí (včetně klinicky významného zvýšení jaterních enzymů a/nebo příznaky jako únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, citlivost jater, hepatomegalie), je nutno okamžitě zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

Pacienti se souběžnými onemocněními

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku PREZISTA nebyly stanoveny u pacientů se závažnými probíhajícími jaterními poruchami, a přípravek PREZISTA je proto kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Vzhledem ke zvýšeným hladinám volného darunaviru v plazmě by přípravek PREZISTA

má používán s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s ledvinovým onemocněním se nevyžaduje žádné zvláštní opatření nebo úprava dávky pro kombinaci darunavir/ritonavir. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru a ritonaviru na plazmatické proteiny je nepravděpodobné, že budou významně eliminovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. U těchto pacientů proto nejsou nutná žádná zvláštní opatření nebo úpravy dávky (viz body 4.2 a 5.2). Kobicistat nebyl studován u pacientů léčených dialýzou, proto nejsou žádná doporučení pro užívání darunaviru/kobicistatu u těchto pacientů (viz bod 4.2).

Kobicistat snižuje clearanci kreatininu v důsledku inhibice tubulární sekrece kreatininu. To je třeba vzít v úvahu, pokud je podáván darunavir s kobicistatem pacientům, u nichž je clearance kreatininu používána k úpravě dávky souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.2 a Souhrn údajů o přípravku kobicistatu).

V současné době neexistují dostatečné údaje k určení, zda společné podávání tenofovir-disoproxil a kobicistatu je spojeno s vyšším rizikem renálních nežádoucích účinků ve srovnání s režimy, které zahrnují tenofovir-disoproxil bez kobicistatu.

Pacienti s hemofilií

Byly hlášeny případy zvýšeného krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a krvácení do kloubů u pacientů s hemofilií A a B, kteří byli léčeni PI. Některým pacientům byl navíc podáván faktor VIII. Léčba PI pokračovala nebo byla obnovena u více než poloviny hlášených případů, pokud došlo k jejímu ukončení. Třebaže mechanismus účinku nebyl objasněn, uvažovalo se o kauzální souvislosti. Pacienti s hemofilií mají být upozorněni na možnost zvýšené krvácivosti.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza

Ačkoliv je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi, vysoký BMI), byly případy osteonekrózy hlášeny zvláště u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo u pacientů s dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Pacientům má být doporučeno vyhledat lékaře, jestliže pociťují bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo obtíže při pohybu.

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunodeficiencí se v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) může dostavit zánětlivá reakce k dosud asymptomatickým nebo reziduálním oportunním patogenům a může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Obvykle byly takovéto reakce pozorovány v prvních týdnech nebo měsících po zahájení CART. Relevantními příklady jsou retinitida vyvolaná cytomegalovirem, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (dříve známa jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli zánětlivé projevy by měly být vyšetřeny a v případě nutnosti má být zahájena léčba. V klinických studiích s přípravkem PREZISTA v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru byla dále pozorována reaktivace herpes simplex a herpes zoster.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

S darunavirem bylo provedeno několik interakčních studií, a to při nižších, než doporučených dávkách. Vliv na současně podávané léčivé přípravky proto může být podhodnocen a může tedy být

indikováno klinické hodnocení bezpečnosti. Ohledně úplných informací o interakcích s jinými léčivými přípravky viz bod 4.5.

Zvýšení farmakokinetického účinku a současně užívané léky

Darunavir má různé profily interakce v závislosti na tom, zda je účinek léčivé látky potencován ritonavirem nebo kobicistatem:

- Darunavir potencovaný kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A: současné užívání darunaviru/kobicistatu spolu se silnými induktory CYP3A je proto kontraindikováno (viz bod 4.3) a současné užívání se slabými až středně silnými induktory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). Současné užívání darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistatu se silnými induktory CYP3A, jako jsou lopinavir/ritonavir, rifampicin a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Na rozdíl od ritonaviru nemá kobicistat žádné indukující účinky na enzymy nebo transportní proteiny (viz bod 4.5). V případě převodu z ritonaviru na kobicistat ke zlepšení farmakokinetiky je v prvních dvou týdnech léčby darunavirem/kobicistatem vyžadována opatrnost, zejména v případě, že byla titrována nebo upravována dávka jakýchkoli současně užívaných léčivých přípravků při použití ritonavitu ke zlepšení farmakokinetiky. V těchto případech může být potřeba snížit dávky současně užívaných přípravků.

Podání efavirenzu v kombinaci s potencovaným přípravkem PREZISTA jednou denně může vést k nižším než optimálním C_{min} . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací PREZISTA, musí se použít režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně. Viz Souhrn údajů o přípravku pro tablety 75 mg, 150 mg a 600 mg (bod 4.5).

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A a P-glykoproteinu (P-gp) byly hlášeny život ohrožující a smrtelné lékové interakce (viz bod 4.3 a 4.5).

Tablety PREZISTA 400 mg obsahují oranžovou žlut (E110), která může vyvolat alergické reakce.

Přípravek PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Profil interakcí darunaviru se může lišit v závislosti na tom, zda se ritonavir nebo kobicistat používají pro zlepšení farmakokinetiky. Doporučení uvedená při současném užívání darunaviru s dalšími léčivými přípravky se může lišit v závislosti na tom, zda je darunavir potencován ritonavirem nebo kobicistatem (viz body 4.3 a 4.4) a je také potřeba opatrnosti při zahájení léčby v případě převodu z ritonaviru na kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru (ritonavir pro zlepšení farmakokinetiky)

Darunavir a ritonavir jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A. U léčivých přípravků, které indukují působení CYP3A lze očekávat zvýšení clearance darunaviru a ritonaviru, což vede ke snížení plazmatických koncentrací těchto látek a v důsledku toho dochází u darunaviru ke ztrátě terapeutického účinku a možného vývoje rezistence (viz body 4.3 a 4.4). Induktory CYP3A, které jsou kontraindikovány jsou např. rifampicin, třezalka tečkovaná a lopinavir.

Současné užívání darunaviru a ritonaviru s jinými léčivými přípravky, které inhibují CYP3A může snižovat clearance darunaviru a ritonaviru, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru. Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje a je třeba zvýšené opatrnosti. Tyto interakce jsou popsány v tabulce interakcí níže (např. indinavir, azolová antimykotika, jako klotrimazol).

Léčivé přípravky ovlivňující expozici darunaviru (kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky)

Darunavir a kobicistat jsou metabolizovány CYP3A a současné užívání s induktory CYP3A může vést k poklesu plazmatické expozice darunaviru. Darunavir potencovaný kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A než ritonavir potencovaný darunavirem: současné užívání darunaviru/kobicistatu s

léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A (např. třezalka tečkovaná, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání darunaviru/kobicistatu se slabými až středně silnými induktory CYP3A (např. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikason a bosentan) se nedoporučuje (viz tabulka interakcí níže).

Na současné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 se vztahují stejná doporučení nezávisle na to, zda je darunavir potencovaný ritonavirem nebo kobicistatem (viz odstavec výše).

Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným ritonavirem

Darunavir a ritonavir jsou inhibitory CYP3A, CP2D6 a P-gp. Současné užívání darunaviru/ritonaviru s léčivými přípravky metabolizovanými převážně CYP3A a/nebo CYP2D6 nebo transportovanými P-gp může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací těchto přípravků, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich léčebný účinek a nežádoucí účinky.

Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být kombinován s léčivými, jejichž vylučování je vysoce závislé na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích a život ohrožujících příhod (nízký terapeutický index) (viz bod 4.3).

Současné podávání potencovaného darunaviru s léčivými, jejichž aktivní metabolit(y) se vytváří (vytvářejí) prostřednictvím CYP3A, může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím tohoto aktivního metabolitu (těchto aktivních metabolitů), což může potenciálně vést ke ztrátě jejich terapeutického účinku (viz tabulka interakcí uvedená níže).

Celkové zvýšení farmakokinetického účinku vyvolané ritonavirem vedlo přibližně ke 14násobnému zvýšení systémové expozice darunaviru po jedné perorálně podané dávce 600 mg darunaviru v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně. Z tohoto důvodu musí být darunavir užíván pouze v kombinaci s přípravkem, který je farmakokinetickým zesilovačem (viz bod 4.4 a 5.2).

Klinická studie, ve které byla použita směs léčivých přípravků metabolizovaných cytochromy CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, prokázala zvýšení aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibici aktivity CYP2D6 v přítomnosti přípravku darunavir/ritonaviru, což lze přičíst přítomnosti nízkých dávek ritonaviru. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány CYP2D6 (jako např. flekainid, propafenon, metoprolol), může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků, což může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky primárně metabolizovanými CYP2C9 (jako např. warfarin) a CYP2C19 (jako např. methadon) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ačkoli účinek na CYP2C8 byl studován pouze *in vitro*, společné podávání darunaviru a ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP2C8 (jako např. paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ritonavir inhibuje transportéry p-glykoproteinu OATP1B1 a OATP1B3 a současné užívání se substráty těchto transportérů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto látek (např. dabigatran-etexilát, digoxin, statiny a bosentan; viz níže uvedená tabulka interakcí).

Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným kobicistatem

Doporučení pro darunavir potencovaný ritonavirem s ohledem na substráty CYP3A4, CYP2D6, p-glykoprotein, OATP1B1 a OATP1B3 jsou podobná doporučením pro darunavir potencovaný kobicistatem (viz kontraindikace a doporučení uvedené v části výše). Kobicistat 150 mg užívaný s 800 mg darunaviru jednou denně zlepšuje farmakokinetické parametry darunaviru srovnatelným způsobem jako ritonavir (viz bod 5.2).

Na rozdíl od ritonaviru, kobicistat neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1. Pro další informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Tabulka interakcí

Studie interakcí byly provedeny jen u dospělých.

Některé ze studií interakcí (v tabulce níže označené [#]) byly provedeny s nižšími než doporučenými dávkami darunaviru nebo s odlišným dávkovacím režimem (viz bod 4.2 Dávkování). Účinky na současně podávané léčivé přípravky mohou být proto podhodnoceny a může být zapotřebí klinické sledování bezpečnosti.

Profil interakcí darunaviru záleží na tom, zda je ritonavir nebo kobicistat používán ke zlepšení farmakokinetiky proto se mohou u darunaviru lišit doporučení o současně užívané medikaci v závislosti na tom, zda je látka potencionována ritonavirem nebo kobicistatem. Studie interakcí uvedené níže nebyly provedeny s darunavirem potencionovaným kobicistatem. Stejná doporučení lze aplikovat i přestože nejsou specificky indikovány. Pro další informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Interakce mezi darunavirem/ritonavirem a antiretrovirovými i ne-antiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže. Směr šipky u každého z farmakokinetických parametrů je založen na 90% intervalu spolehlivosti poměru geometrických průměrů (GMR) v rozmezí ($\leftrightarrow$) 80 – 125 %, pod ním ($\downarrow$) nebo nad ním ($\uparrow$) (nebylo stanoveno „ND“).

Interakční profil darunaviru závisí na tom, zda se pro zlepšení farmakokinetiky použije ritonavir nebo kobicistat. Darunavir může mít různá doporučení pro současně užívané přípravky v závislosti na tom, zda je účinek látky potencionován ritonavirem nebo kobicistatem. V tabulce níže je uveden konkrétní přípravek na zlepšení farmakokinetiky, pokud se doporučení liší. V případě, že jsou doporučení stejná pro přípravek PREZISTA současně užívaný s nízkou dávkou ritonaviru nebo kobicistatu, užívá se označení „potencionovaná PREZISTA“.

Níže uvedený seznam příkladů lékových interakcí nezahrnuje všechny a proto je nutné se seznámit s informacemi týkajícími se metabolismu, způsobů interakce, potenciálních rizik a specifických působení u každého z přípravků, které mají být podávány současně s přípravkem PREZISTA.

INTERAKCE A DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY		
Příklady léčivých přípravků podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
HIV ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibitory přenosu řetězce integrázou</i>		
Dolutegravir	AUC dolutegraviru $\downarrow$ 22 % C _{24h} dolutegraviru $\downarrow$ 38% C _{max} dolutegraviru $\downarrow$ 11 % dolutegravir $\leftrightarrow$ * * použitím křížového srovnání s předešlými farmakokinetickými údaji	Potencionovaná PREZISTA s dolutegravirem může být užívána bez úpravy dávkování.
Raltegravir	Některá klinická hodnocení naznačují, že by raltegravir mohl způsobovat mírný pokles plazmatických koncentrací darunaviru.	V současnosti se zdá, že účinek raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru není klinicky relevantní. Potencionovaný přípravek PREZISTA podávaný společně s ritonavirem a raltegravirem lze použít bez úpravy dávkování.

Nukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)		
Didanosin 400 mg jednou denně	AUC didanosinu ↓ 9 % C _{min} didanosinu ND C _{max} didanosinu ↓ 16 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci potencionovaného přípravku PREZISTA podávaného společně s ritonavirem a didanosinem lze použít bez úpravy dávkování. Didanosin je nutno podávat na lačno, tedy 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání kombinace PREZISTA/ritonavir s potravou.
Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně	AUC tenofoviru ↑ 22 % C _{min} tenofoviru ↑ 37 % C _{max} tenofoviru ↑ 24 % # AUC darunaviru ↑ 21 % # C _{min} darunaviru ↑ 24 % # C _{max} darunaviru ↑ 16 % (↑ tenofovir vzhledem k účinku na MDR-1 transport v tubulech ledvin)	Pokud je užíván potencionovaný přípravek PREZISTA podávaný s ritonavirem v kombinaci s tenofovir-disoproxiilem, může být zapotřebí sledování ledvinových funkcí, především u pacientů se základním systémovým onemocněním, onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxicke látky. PREZISTA současně užívaná s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud je clearance kreatininu použita na úpravu dávky tenofovir-disoproxil, viz bod 4.4.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používají s potencionálním přípravkem PREZISTA, je doporučená dávka emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jednou denně.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nebylo studováno. Na základě různých způsobů vylučování ostatních NRTI, zidovudinu, emtricitabinu, stavudinu, lamivudinu, které jsou primárně vylučovány ledvinami, a abakaviru, který není metabolizován CYP450, se nepředpokládají interakce těchto léčiv a potencionovaného přípravku PREZISTA.	Potencionovaný přípravek PREZISTA podávaný s těmito NRTI lze použít bez úpravy dávkování. Přípravek PREZISTA současně užívaný s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud se clearance kreatininu používá na úpravu dávky emtricitabinu nebo lamivudinu viz bod 4.4

Nenukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirenzu ↑ 21 % C_{min} efavirenzu ↑ 17 % C_{max} efavirenzu ↑ 15 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C_{min} darunaviru ↓ 31 % # C_{max} darunaviru ↓ 15 % (↑ efavirenzu na základě inhibice CYP3A) (↓ darunaviru na základě indukce CYP3A)	Při současném užívání přípravku PREZISTA podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru, může být v kombinaci s efavirenzem zapotřebí klinické sledování centrálního nervového systému z důvodu toxicity způsobené zvýšenou expozicí efavirenzu. Efavirenz v kombinaci s přípravkem PREZISTA/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k nižším než optimálním C_{min}. Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací PREZISTA/ritonavir, musí se použít režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4). Současné užívání přípravku PREZISTA/kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Etravirin 100 mg dvakrát denně	AUC etravirinu ↓ 37% C_{min} etravirinu ↓ 49 % C_{max} etravirinu ↓ 32 % AUC darunaviru ↑ 15 % C_{min} darunaviru ↔ C_{max} darunaviru ↔	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a etravirem 200 mg dvakrát denně lze použít bez úpravy dávkování. Současné užívání přípravku PREZISTA/kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Nevirapin 200 mg dvakrát denně	AUC nevirapinu ↑ 27 % C_{min} nevirapinu ↑ 47 % C_{max} nevirapinu ↑ 18 % # darunavir: koncentrace byly konzistentní s historickými údaji (↑ nevirapinu na základě inhibice CYP3A)	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a nevirapinem lze použít bez úpravy dávkování. Současné užívání přípravku PREZISTA/kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Rilpivirin 150 mg jednou denně	AUC rilpivirinu ↑ 130 % C_{min} rilpivirinu ↑ 178 % C_{max} rilpivirinu ↑ 79 % AUC darunaviru ↔ C_{min} darunaviru ↓ 11 % C_{max} darunaviru ↔	Potencovaný přípravek PREZISTA a rilpivirinu lze použít bez úpravy dávkování.

HIV inhibitory proteázy (PI) – bez souběžného podávání nízké dávky ritonaviru*		
Atazanavir 300 mg jednou denně	AUC atazanaviru ↔ C_{min} atazanaviru ↑ 52 % C_{max} atazanaviru ↓ 11 % # AUC darunaviru ↔ # C_{min} darunaviru ↔ # C_{max} darunaviru ↔ Atazanavir: srovnání atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jednou denně proti atazanaviru 300 mg jednou denně v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně v kombinaci s atazanavirem 300 mg jednou denně	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a atazanavirem lze použít bez úpravy dávkování. PREZISTA podávaná současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).
Indinavir 800 mg dvakrát denně	AUC indinaviru ↑ 23 % C_{min} indinaviru ↑ 125 % C_{max} indinaviru ↔ # AUC darunaviru ↑ 24 % # C_{min} darunaviru ↑ 44 % # C_{max} darunaviru ↑ 11 % Indinavir: srovnání indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denně proti indinaviru/darunaviru/ritonaviru 800/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci s indinavirem 800 mg dvakrát denně	Pokud je indinavir užíván v kombinaci s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, může být v případě nesnášenlivosti přípustná úprava dávky indinaviru z 800 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně. PREZISTA podávaná současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).
Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↓ 26 % # C_{min} darunaviru ↓ 42 % # C_{max} darunaviru ↓ 17 % AUC sachinaviru ↓ 6 % C_{min} sachinaviru ↓ 18 % C_{max} sachinaviru ↓ 6 % Sachinavir: srovnání sachinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denně proti sachinaviru/darunaviru/ritonaviru 1 000/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci se sachinavirem 1 000 mg dvakrát denně	Kombinace přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sachinavirem se nedoporučuje. PREZISTA podávaná současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).

HIV inhibitory proteázy (PI) – se souběžným podáváním nízkých dávek ritonaviru[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↑ 9 % C _{min} lopinaviru ↑ 23 % C _{max} lopinaviru ↓ 2 % AUC darunaviru ↓ 38% [‡] C _{min} darunaviru ↓ 51 % [‡] C _{max} darunaviru ↓ 21 % [‡] AUC lopinaviru ↔	Vzhledem ke snížení expozice (AUC) darunaviru o 40 % nebyly odpovídající dávky pro kombinaci stanoveny. Proto je současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s kombinovaným přípravkem obsahujícím lopinavir/ritonavir kontraindikováno (viz bod 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denně	C _{min} lopinaviru ↑ 13 % C _{max} lopinaviru ↑ 11 % AUC darunaviru ↓ 41 % C _{min} darunaviru ↓ 55 % C _{max} darunaviru ↓ 21 % [‡] založeno na hodnotách nenormalizovaných dávek	
ANTAGONISTÉ CCR5		
Maravirok 150 mg dvakrát denně	AUC maraviroku ↑ 305 % C _{min} maraviroku ND C _{max} maraviroku ↑ 129 % Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s historickými údaji.	Dávka maraviroku při současném podávání se potencovaným přípravkem PREZISTA má být 150 mg dvakrát denně.
ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTORU		
Afluzosin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek PREZISTA zvýší koncentraci afluzosinu v plazmě. (inhibice CYP3A)	Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s afluzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Nebylo studováno. Metabolismus alfentanilu je zprostředkován CYP3A a tak může být inhibován potencovaným přípravkem PREZISTA.	Současné užívání s potencovaným přípravkem PREZISTA může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a sledování rizika prodloužené a zpožděné respirační deprese.
ANTIANGIÓZNÍ PŘÍPRAVKY/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systémový) Mexiletin Propafenon	Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek PREZISTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A and/or CYP2D6)	Je třeba opatrnosti a je doporučeno sledování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici, u těchto antiarytmik, pokud jsou současně podávána s potencovaným přípravkem PREZISTA.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin		Potencovaný přípravek PREZISTA a amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, nebo ranolazin je kontraindikován (viz bod 4.3).
Digoxin 0,4 mg jednotlivá dávka	AUC digoxinu ↑ 61 % C _{min} digoxinu ND C _{max} digoxinu ↑ 29 % (↑ digoxinu pravděpodobně na základě inhibice P-gp)	U pacientů, kteří jsou léčeni potencovaným přípravkem PREZISTA se doporučuje, aby v případě užívání digoxinu byly na začátku předepisovány co nejnížší možné dávky digoxinu vzhledem k nízkému terapeutickému indexu digoxinu. Dávka digoxinu by měla být opatrně titrována k dosažení požadovaného klinického účinku při současném hodnocení celkového klinického stavu pacienta.

ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně	AUC klarithromycinu ↑ 57 % C _{min} klarithromycinu ↑ 174 % C _{max} klarithromycinu ↑ 26 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C _{min} darunaviru ↑ 1 % # C _{max} darunaviru ↓ 17 % Koncentrace metabolitu 14-OH-klarithromycinu nebyly při kombinaci s přípravkem PREZISTA/ritonavirem detekovatelné. (↑ klarithromycinu na základě inhibice CYP3A a možné inhibice P-gp)	Při kombinaci klarithromycinu s potencovaným přípravkem PREZISTA, je nutná opatrnost. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku klarithromycin pro doporučenou dávku.
ANTIKOAGULANCIA/INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
Apixaban Rivaroxaban	Nebylo studováno. Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s těmito antikoagulancii může zvýšit koncentrace antikoagulancia. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Použití potencovaného přípravku PREZISTA s přímými perorálními antikoagulancii (DOAC), která jsou metabolizována CYP3A4 a transportována P-gp, se nedoporučuje, protože to může vést ke zvýšenému riziku krvácení.
Dabigatran-etexilát Edoxaban	Dabigatran-etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednorázová dávka:</u> AUC dabigatranu ↑ 72 % C _{max} dabigatranu ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně:</u> AUC dabigatranu ↑ 18 % C _{max} dabigatranu ↑ 22 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jednorázová dávka:</u> AUC dabigatranu ↑ 164 % C _{max} dabigatranu ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně:</u> AUC dabigatranu ↑ 88 % C _{max} dabigatranu ↑ 99 %	Darunavir/ritonavir: Klinické sledování a/nebo snížení dávky DOAC je třeba zvážit, pokud se DOAC transportované P-gp, ale nemetabolizované CYP3A4, včetně dabigatran-etexilátu a edoxabanu, podává současně s přípravkem PREZISTA/rtv. Darunavir/kobicistat: Klinické sledování a/nebo snížení dávky DOAC je nutné, pokud se DOAC transportované P-gp, ale nemetabolizované CYP3A4, včetně dabigatran-etexilátu a edoxabanu, podává současně s přípravkem PREZISTA/kobi.
Tikagrelor	Na základě teoretických úvah se očekává, že současné podávání tikagreloru s potencovaným přípravkem PREZISTA může zvýšit koncentrace tikagreloru v plazmě (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu).	Současné podání potencovaného přípravku PREZISTA s tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klopidogrel	Nebylo studováno. Předpokládá se, že současné podávání klopidogrelu s potencovaným přípravkem PREZISTA sníží plazmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.	Současné podávání klopidogrelu s potencovaným přípravkem PREZISTA se nedoporučuje. Doporučuje se užití jiných antiagregancií, která nejsou ovlivněna inhibicí nebo indukcí CYP (např. prasugrel).
Warfarin	Nebylo studováno. Při současném užívání potencovaného přípravku PREZISTA s warfarinem může být ovlivněna koncentrace warfarinu.	Při užívání warfarinu s potencovaným přípravkem PREZISTA by měl být sledován INR (International Normalized Ratio).

ANTI-KONVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se, že fenobarbital a fenytoin snižují koncentrace darunaviru v plazmě a přípravku zlepšujícího jeho farmakokinetiku. (indukce enzymů CYP450)	PREZISTA podávaná s nízkou dávkou ritonaviru by se v kombinaci s těmito látkami neměla užívat. Podávání těchto léčivých přípravků v kombinaci PREZISTA/kobicistat je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Karbamazepin 200 mg dvakrát denně	AUC karbamazepinu ↑ 45 % C _{min} karbamazepinu ↑ 54 % C _{max} karbamazepinu ↑ 43 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 15 % C _{max} darunaviru ↔	Pro přípravek PREZISTA/ritonavir se nedoporučuje úprava dávkování. Je-li nutno kombinovat přípravek PREZISTA/ritonavir a karbamazepin, je pacienty nutno monitorovat na potenciální nežádoucí účinky spojené s karbamazepinem. Je nutno monitorovat koncentrace karbamazepinu a pro adekvátní odpověď titrovat jeho dávku. Z uvedených poznatků vyplývá, že při podávání přípravku PREZISTA/ritonavir může být nutné dávku karbamazepinu snížit o 25 % - 50 %. Použití karbamazepinu s přípravkem PREZISTA a kobicistatem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klonazepam	Nebylo studováno. Podávání potencionovaného přípravku PREZISTA s klonazepamem může zvýšit koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se podává potencionovaný přípravek PREZISTA s klonazepamem, doporučuje se klinické sledování.
ANTI-DEPRESIVA		
Paroxetin 20 mg jednou denně Sertralin 50 mg jednou denně Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	AUC paroxetinu ↓ 39% C _{min} paroxetinu ↓ 37% C _{max} paroxetinu ↓ 36% AUC [#] darunaviru ↔ C _{min} [#] darunaviru ↔ C _{max} [#] darunaviru ↔ AUC sertralinu ↓ 49% C _{min} sertralinu ↓ 49% C _{max} sertralinu ↓ 44% AUC [#] darunaviru ↔ C _{min} [#] darunaviru ↓ 6% C _{max} [#] darunaviru ↔ Současné užívání potencionovaného přípravku PREZISTA a těchto antidepresiv může zvýšit koncentrace antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Pokud jsou antidepresiva současně podávána s potencionálním přípravkem PREZISTA, je doporučeno titrovat dávku antidepresiv na základě zhodnocení klinické odpovědi antidepresiv. Navíc pacienti, léčení stabilní dávkou těchto antidepresiv, u nichž byla zahájena léčba potencionálním přípravkem PREZISTA mají být sledováni pro adekvátní terapeutickou odpověď. Je doporučeno klinické sledování, pokud se současně podává potencionovaný přípravek PREZISTA s těmito antidepresivy a může být třeba úprava dávkování antidepresiv.
ANTI-DIABETIKA		
Metformin	Nebylo studováno. Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek PREZISTA podávaný současně s kobicistatem zvýší plazmatické koncentrace metforminu (inhibice MATE1).	Je doporučeno pečlivé sledování pacienta a úprava dávkování metforminu u pacientů, kteří užívají přípravek PREZISTA s kobicistatem. (neplatí pro přípravek PREZISTA podávaný současně s ritonavirem)

ANTIDIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno.	Současné podávání domperidonu s potencovaným přípravkem PREZISTA je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Nebylo studováno. Ritonavir může snižovat koncentrace vorikonazolu v plazmě. (indukce enzymů CYP450 ritonavirem) Koncentrace vorikonazolu mohou být zvýšeny nebo sníženy, pokud je přípravek PREZISTA současně podáván s kobicistatem. (inhibice enzymů CYP450)	Vorikonazol by neměl být užíván současně s potencovaným přípravkem PREZISTA, dokud nebude posouzen poměr prospěch/riziko pro užívání vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Nebylo studováno. Potencovaná PREZISTA může zvýšit plazmatické koncentrace antimykotika posakonazol, isavukonazol, itraconazol nebo flukonazol mohou zvýšit koncentrace darunaviru. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp) Nebylo studováno. Současné systémové užívání klotrimazolu a potencovaného přípravku PREZISTA může zvýšit plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo klotrimazolu. AUC _{24h} darunaviru ↑ 33 % (na základě farmakokinetického populačního modelu)	Je zapotřebí opatrnosti a je doporučeno klinické sledování. Pokud je zapotřebí současné užívání, neměla by denní dávka intrakonazolu překročit 200 mg.
PŘÍPRAVKY NA LÉČBU DNY		
Kolchicin	Nebylo studováno. Současné užívání kolchicinu a potencovaného přípravku PREZISTA může zvýšit expozici kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je nutná léčba potencovaným přípravkem PREZISTA, se doporučuje snížit dávku kolchicinu nebo přerušit jeho podávání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je použití potencovaného přípravku PREZISTA s kolchicinem kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIMALARIKA		
Artemether/lumefantrin 80/480 mg, 6 dávek v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodině	AUC artemetheru ↓ 16 % C _{min} artemetheru ↔ C _{max} artemetheru ↓ 18 % AUC dihydroartemisininu ↓ 18 % C _{min} dihydroartemisininu ↔ C _{max} dihydroartemisininu ↓ 18 % AUC lumefantrinu ↑ 175 % C _{min} lumefantrinu ↑ 126 % C _{max} lumefantrinu ↑ 65 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 13 % C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci potencovaného přípravku PREZISTA a artemetheru/lumefantrinu lze použít bez úpravy dávkování; vzhledem ke zvýšené expozici lumefantrinu je však nutno kombinaci používat s opatrností.

ANTITUBERKULOTIKA		
Rifampicin Rifapentin	Nebylo studováno. Rifapentin a rifampicin jsou silné induktory CYP3A a bylo prokázáno, že způsobují hluboké poklesy v koncentracích jiných proteázových inhibitorů, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi a rozvoji rezistence (indukce enzymu CYP450). Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky jiných proteázových inhibitorů s nízkou dávkou ritonaviru byla zjištěna vysoká frekvence jaterních reakcí u rifampicinu.	Kombinace rifapentinu a potencovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje. Kombinace rifampicinu a potencovaného přípravku PREZISTA je kontraindikována (viz bod 4.3).
Rifabutin 150 mg obden	AUC^{**} rifabutinu ↑ 55 % C_{min}^{**} rifabutinu ↑ ND C_{max}^{**} rifabutinu ↔ AUC darunaviru ↑ 53 % C_{min} darunaviru ↑ 68 % C_{max} darunaviru ↑ 39 % ^{**} součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit) Studie interakcí ukázala srovnatelnou denní systémovou expozici rifabutinu při léčbě 300 mg jednou denně a léčbě 150 mg obden společně s kombinací PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrát denně) s přibližně 10násobným zvýšením denní expozice aktivnímu metabolitu 25-<i>O</i>-desacetylrifabutinu. AUC pro součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25-<i>O</i>-desacetylrifabutin metabolit) byla zvýšena 1,6násobně, zatímco C_{max} zůstávala srovnatelná. Údaje o srovnání se 150 mg jednou denně chybějí. (Rifabutin je induktorem a substrátem CYP3A). Při podání přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru spolu s rifabutinem (150 mg obden) bylo pozorováno zvýšení systémové expozice darunaviru.	U pacientů léčených kombinací přípravku PREZISTA s ritonavirem je vhodné snížit obvyklou dávku rifabutinu 300 mg/den o 75 % (tj. rifabutin 150 mg obden) a zvýšit sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem. V případě problému s bezpečností je nutno zvážit další prodloužení intervalu mezi dávkami rifabutinu a/nebo monitorování hladin rifabutinu. Pozornost je nutno věnovat doporučeným postupům pro léčbu tuberkulózy u pacientů infikovaných HIV. Na základě bezpečnostního profilu kombinace PREZISTA/ritonavir není tento vzestup expozice darunaviru v přítomnosti rifabutinu důvodem pro úpravu dávky kombinace PREZISTA/ritonavir. Na základě farmakokinetického modelu je vhodné snížení dávky o 75 % také u pacientů léčených jinými dávkami rifabutinu než 300 mg/den. Současné podávání přípravku PREZISTA s kobicistatem a rifabutinem není doporučeno.
ANTINEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antineoplastik. (inhibice CYP3A)	Koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšena, pokud jsou podávány současně s potencovaným přípravkem PREZISTA, což vede ke zvýšení nežádoucích účinků obvykle spojovaných s těmito látkami. Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci některého z těchto antineoplastik s potencovaným přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru.
Everolimus Irinotekan		Současné použití everolimu nebo irinotekanu a potencovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje.

ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Kvetiapin	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A)	Souběžné podávání kombinace potencovaného přípravku PREZISTA a kvetiapinu je kontraindikováno, protože by to mohlo zvýšit toxicitu související s kvetiapinem. Zvýšená koncentrace kvetiapinu může vést ke komatu (viz bod 4.3).
Perfenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)	Může být třeba snížit dávku těchto léčivých přípravků, pokud jsou podávány spolu s potencovaným přípravkem PREZISTA. Souběžné podávání potencovaného přípravku PREZISTA a lurasidonu, pimozidu nebo sertindolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BETABLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)	Při současném podávání potencovaného přípravku PREZISTA s betablokátory je doporučeno klinické sledování. Je třeba zvážit snížení dávky betablokátoru.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebylo studováno. Při podávání potencovaného přípravku PREZISTA je možné očekávat zvýšení plazmatických koncentrací blokátorů kalciových kanálů. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D)	Pokud jsou tato léčiva podávána současně s potencovaným přípravkem PREZISTA, doporučuje se klinické sledování léčebných a nežádoucích účinků.
KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy primárně metabolizované prostřednictvím CYP3A (včetně betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu)	Flutikason: v klinické studii, kdy byly tobolky ritonaviru 100 mg podávány dvakrát denně současně s 50 µg flutikason-propionátu (4x denně) intranazálně po 7 dní zdravým subjektům, se významně zvýšily plazmatické hladiny flutikason-propionátu, zatímco hladiny endogenního kortizolu poklesly přibližně o 86 % (při 90% intervalu spolehlivosti 82 - 89 %). Vyšší účinky lze očekávat, pokud je flutikason inhalován. Systémové kortikosteroidní účinky včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni ritonavirem a inhalovali nebo si aplikovali intranazálně flutikason. Účinky vysoké systémové expozice flutikasonu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou dosud známy. Další kortikosteroidy: interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být zvýšeny v případě současného podávání s potencovaným přípravkem PREZISTA, což vede k redukci sérových koncentrací kortizolu.	Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA a kortikosteroidů (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, může zvyšovat riziko vzniku účinků systémově podávaných kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současné užívání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, ledaže potenciální prospěch léčby pro pacienta převažuje nad rizikem a v takovém případě musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu systémových účinků kortikosteroidů. Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometason, musí být zváženy, hlavně v případě dlouhodobého používání.

Dexamethason (systémový)	Nebylo studováno. Dexamethason může snižovat koncentrace darunaviru v plazmě. (indukce CYP3A)	Systémově podaný dexamethason by měl být v kombinaci s potencovaným přípravkem PREZISTA užíván s opatrností.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU		
Bosentan	Nebylo studováno. Současné podávání bosentanu a potencovaného přípravku PREZISTA může zvyšovat plazmatické koncentrace bosentanu. Očekává se, že bosentan sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo a jeho přípravků zlepšující farmakokinetiku.	Při současném podávání s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru je nutno monitorovat toleranci pacienta k bosentanu. Není doporučeno současné podávání přípravku PREZISTA s kobicistatem a bosentanem.
PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
Proteázové inhibitory NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Potencovaný přípravek PREZISTA může zvýšit expozici ke grazopreviru. (inhibice CYP3A a OATP1B)	Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3.).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základě teoretických úvah může potencovaný přípravek PREZISTA zvýšit expozici glekapreviru a pibrentasviru. (inhibice P-gp, BCRP a/nebo OATP1B1/3)	Nedoporučuje se současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s glekaprevirem/pibrentasvirem.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje plazmatické koncentrace darunaviru a a přípravků zlepšujících jeho farmakokinetiku. (indukce CYP450)	Potencovaný přípravek PREZISTA nesmí být užíván společně s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) (viz bod 4.3). Jestliže pacient již třezalku užívá, ukončete její užívání a v případě možnosti zkontrolujte virové hladiny. Expozice darunaviru (a také expozice ritonaviru) mohou po ukončení podávání třezalky stoupat. Indukční účinek může po ukončení léčby třezalkou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Nebylo studováno. U lovastatinu a simvastatinu se při současné léčbě potencovaným přípravkem PREZISTA očekává výrazné zvýšení jejich plazmatických koncentrací. (inhibice CYP3A)	Zvýšené koncentrace lovastatinu nebo simvastatinu v plazmě mohou vyvolat myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru s lovastatinem a simvastatinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Atorvastatin 10 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↑ 3 – 4krát C _{min} atorvastatinu ↑ ≈5,5 - 10krát C _{max} atorvastatinu ↑ ≈2krát # darunavir/ritonavir AUC atorvastatinu ↑ 290 % ^Ω C _{max} atorvastatinu ↑ 319 % ^Ω C _{min} atorvastatinu ND ^Ω ^Ω s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání atorvastatinu a potencovaného přípravku PREZISTA, doporučuje se zahájit léčbu atorvastatinem v dávce 10 mg jednou denně. Postupným zvyšováním dávky atorvastatinu může být dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi.

Pravastatin 40 mg jednotlivá dávka	AUC pravastatinu ↑ 81 % [¶] C _{min} pravastatinu ND C _{max} pravastatinu ↑ 63 % [¶] u omezeného počtu subjektů byl pozorován až pětinašobný vzestup	Pokud je žádoucí současné užívání pravastatinu a potencovaného přípravku PREZISTA, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou pravastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
Rosuvastatin 10 mg jednou denně	AUC rosuvastatinu ↑ 48 % C _{max} rosuvastatinu ↑ 144 % na základě údajů publikovaných u darunaviru/ritonaviru AUC rosuvastatinu ↑ 93 % [§] C _{max} rosuvastatinu ↑ 277 % [§] C _{min} rosuvastatinu ND [§] [§] s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání rosuvastatinu a potencovaného přípravku PREZISTA, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou rosuvastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINY LIPIDŮ		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se očekává, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORU		
Ranitidin 150 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Potencovaný přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s antagonisty H ₂ -receptorů bez úpravy dávkování.
IMMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nebylo studováno. Expozice těchto imunosupresiv bude zvýšena, pokud budou podávány s potencovaným přípravkem PREZISTA. (inhibice CYP3A)	Při této kombinaci musí být prováděno terapeutické sledování imunosupresivní látky. Současné použití everolimu a potencovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje.
INHALAČNÍ BETA MIMETIKA		
Salmeterol	Nebylo studováno. Současné podávání salmeterolu a potencovaného darunaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace salmeterolu.	Současné podávání salmeterolu a potencovaného přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT intervalu, vzniku palpitací a sinusové tachykardie.
OPIOIDY / LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH		
Methadon individuální dávka v rozmezí od 55 mg do 150 mg jednou denně	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C _{min} R(-) methadonu ↓ 15 % C _{max} R(-) methadonu ↓ 24 % Oproti tomu kombinace PREZISTA/kobicistat může zvýšit plazmatické koncentrace methadonu (viz SPC kobicistatu).	Při zahájení společného podávání s potencovaným přípravkem PREZISTA není nutno upravovat dávkování methadonu. Úprava dávky methadonu však může být nutná při současném podávání po delší období. Proto se doporučuje klinické monitorování, protože u některých pacientů je třeba upravit udržovací léčbu.

Buprenorfin/naloxon 8/2 mg – 16/4 mg jednou denně	AUC buprenorfinu ↓ 11 % C _{min} buprenorfinu ↔ C _{max} buprenorfinu ↓ 8 % AUC norbuprenorfinu ↑ 46 % C _{min} norbuprenorfinu ↑ 71 % C _{max} norbuprenorfinu ↑ 36 % AUC naloxonu ↔ C _{min} naloxonu ND C _{max} naloxonu ↔	Klinický význam zvýšení farmakokinetických parametrů norbuprenorfinu nebyl stanoven. Úprava dávkování buprenorfinu pravděpodobně není při současném podávání s potencovaným přípravkem PREZISTA nutná, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiatové toxicity.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah může potencovaný přípravek PREZISTA zvýšit plazmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Při současném užívání potencovaného přípravku PREZISTA s těmito analgetiky je doporučeno klinické sledování
ESTROGENOVÁ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně)	AUC drospirenonu ↑ 58 % [€] C _{min} drospirenonu ND [€] C _{max} drospirenonu ↑ 15 % [€] AUC ethinylestradiolu ↓ 30 % [€] C _{min} ethinylestradiolu ND [€] C _{max} ethinylestradiolu ↓ 14 % [€] [€] s darunavirem/kobicistatem	Pokud se s přípravky obsahujícími drospirenon podává přípravek PREZISTA, doporučuje se kvůli potenciálu k hyperkalemii klinické sledování.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg jednou denně	AUC ethinylestradiolu ↓ 44 % ^β C _{min} ethinylestradiolu ↓ 62 % ^β C _{max} ethinylestradiolu ↓ 32 % ^β AUC norethisteronu ↓ 14 % ^β C _{min} norethisteronu ↓ 30 % ^β C _{max} norethisteronu ↔ ^β ^β s darunavirem/ritonavirem	Při současném užívání potencovaného přípravku PREZISTA a estrogenních antikoncepčních přípravků se doporučuje využít alternativní nebo doplňující antikoncepční metody. Pacientky, které užívají estrogeny v rámci hormonální substituční léčby, mají být klinicky sledovány pro možnost známek estrogenní deficeience.
ANTAGONISTÉ OPIOIDŮ		
Naloxegol	Nebylo studováno.	Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s naloxegolem je kontraindikováno.
INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)		
Léčba erektilní dysfunkce Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ve studiích interakcí [#] byla systémová expozice sildenafilu srovnatelná po užití jedné dávky 100 mg sildenafilu samostatně a po užití jedné dávky 25 mg sildenafilu současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinace avanafilu a potencovaného přípravku PREZISTA je kontraindikována (viz bod 4.3). Při současném užívání jiných PDE-5 inhibitorů k léčbě erektilní dysfunkce spolu s potencovaným přípravkem PREZISTA je nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA se sildenafilem, vardenafilem nebo tadalafillem, doporučuje se nepřekročit jednotlivou dávku sildenafilu 25 mg za 48 hodin, jednotlivou dávku vardenafilu 2,5 mg za 72 hodin nebo jednotlivou dávku tadalafilu 10 mg za 72 hodin.

Léčba plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil	Nebylo studováno. Současné užívání sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a potencovaného přípravku PREZISTA může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu nebo tadalafilu. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaného současně s potencovaným přípravkem PREZISTA nebyla stanovena. Existuje zvýšený potenciál pro nežádoucí účinky spojené se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a potencovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol 20 mg jednou denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Potencovaný přípravek PREZISTA může být užíván současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování PREZISTA
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterální) Triazolam Zolpidem	Nebylo studováno. Sedativa/hypnotika jsou značně metabolizována CYP3A. Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA může způsobit velké zvýšení koncentrací těchto léčivých přípravků. Pokud je současně s potencovaným přípravkem PREZISTA podáván parenterální midazolam může to způsobit velké zvýšení koncentrace tohoto benzodiazepinu. Údaje ze současného užívání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteáz předpokládají možné zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu 3-4x.	Je doporučeno klinické sledování v případě současného podání potencovaného přípravku PREZISTA s těmito sedativy/hypnotiky. Podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a triazolamu je kontraindikováno. Společné podání přípravků PREZISTA/ritonaviru s parenterálním midazolamem by mělo být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační nedostatečnosti a/nebo prodloužené sedace. Je třeba zvážit úpravu dávkování midazolamu zejména, pokud je podávána více než jedna dávka midazolamu.
Midazolam (perorální) Triazolam		Potencovaný přípravek PREZISTA s triazolamem a perorálním midazolamem je kontraindikován (viz bod 4.3).
LÉČBA PŘEDČASNÉ EJAKULACE		
Dapoxetin	Nebylo studováno.	Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s dapoxetinem je kontraindikováno.

UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nebylo studováno.	Je třeba opatrnosti a sledování nežádoucích účinků fesoteridonu nebo solifenacinu. Možná bude nutné snížit dávku fesoteridonu nebo solifenacinu.

- # Studie byly provedeny při dávkách darunaviru nižších než doporučených nebo při různých dávkovacích režimech (viz bod 4.2 Dávkování)
- † Účinnost a bezpečnost podávání přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru a kterýmkoli dalším HIV PI (např. (fos)amprenavirem a tipranavirem) nebyly u pacientů s HIV stanoveny. Podle současných léčebných postupů se podávání více než jednoho inhibitoru proteázy obecně nedoporučuje.
- ‡ Studie byla provedena s tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg jednou denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že před rozhodnutím použít antivirotikum k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence je nutno vzít v úvahu údaje získané u zvířat a klinickou zkušenost u těhotných žen.

U těhotných žen nejsou k dispozici odpovídající, dobře kontrolované studie sledující vliv darunaviru na těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru by měl být užíván během těhotenství pouze, pokud přínos léčby převyší možné riziko.

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg těhotenství může vést k nízké expozici darunaviru (viz bod 5.2), což může být spojeno se zvýšeným rizikem selhání léčby a zvýšeným rizikem přenosu HIV na dítě. Léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem se v těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby přípravkem PREZISTA/kobicistatem otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Není známo, zda je darunavir vylučován do mateřského mléka. Ve studiích na laboratorních potkanech bylo prokázáno vylučování darunaviru do mléka a vysoké hladiny (1 000 mg/kg/den) měly za následek toxické účinky na potomstvo.

Ženy užívající přípravek PREZISTA mají být poučeny, aby nekojily z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

Údaje o účinku darunaviru na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. U laboratorních potkanů, kterým byl podáván darunavir, nebyl pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

PREZISTA v kombinaci s kobicistatem nebo ritonavirem nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů však byly během léčby přípravkem PREZISTA podávaným s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru hlášeny závratě. Je to nutné mít na paměti při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Během klinického vývojového programu (n = 2 613 již dříve léčených subjektů, u kterých byla zahájena léčba kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně), se u 51,3 % subjektů objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Celková průměrná doba léčby byla 95,3 týdne. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky z klinických studií a spontánních hlášení byly průjem, nauzea, vyrážka, bolest hlavy a zvracení. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou akutní selhání ledvin, infarkt myokardu, imunoestituční zánětlivý syndrom, trombocytopenie, osteonekróza, průjem, hepatitida a pyrexie.

Podle 96týdenní analýzy byl bezpečnostní profil kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně u dosud neléčených pacientů podobný profilu zjištěnému u kombinace PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již léčených pacientů s výjimkou nauzey, která byla pozorována častěji u pacientů dosud neléčených. Intenzita nauzey byla převážně mírná. Ve 192týdenní analýze u dosud neléčených pacientů, u kterých střední doba léčby kombinací PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně byla 162,5 týdne, nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní nálezy.

Během klinické studie fáze III GS-US-216-130 s darunavirem/kobicistatem (n = 313 dosud neléčených a již léčených pacientů), zaznamenalo 66,5 % osob alespoň jeden nežádoucí účinek. Léčba trvala průměrně 58,4 týdne. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly průjem (28 %), nauzea (23 %) a vyrážka (16 %). Závažné nežádoucí účinky jsou diabetes melitus, hypersenzitivita (na přípravek), imunoestituční zánětlivý syndrom, vyrážka a zvracení.

Pro informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů a kategorie frekvence. V každé kategorii frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky s darunavirem/ritonavirem pozorované v klinických studiích a post-marketingu

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	
méně časté	herpes simplex
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
méně časté	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
vzácné	zvýšení počtu eosinofilů
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
méně časté	imunoestituční zánětlivý syndrom, hypersenzitivita (léková)
<i>Endokrinní poruchy</i>	
méně časté	hypotyreóza, zvýšení tyreostimulačního hormonu v krvi
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie

méně časté	dna, anorexie, snížení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, hyperglykemie, insulinová rezistence, snížení HDL, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	insomnie
méně časté	deprese, dezorientace, úzkost, porucha spánku, neobvyklé sny, noční můry, snížení libida
vzácné	stav zmatenosti, změna nálady, neklid
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolest hlavy, periferní neuropatie, závratě
méně časté	letargie, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, porucha pozornosti, porucha paměti, somnolence
vzácné	synkopa, konvulze, ageuzie, porucha spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
méně časté	překrvení spojivky, suché oko
vzácné	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
méně časté	vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	
méně časté	infarkt myokardu, angina pectoris, prodloužený QT na EKG, tachykardie
vzácné	akutní infarkt myokardu, sinová bradykardie, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	
méně časté	hypertenze, návaly
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
méně časté	dyspnoe, kašel, epistaxe, podráždění hrdla
vzácné	rinorea
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem
časté	zvracení, nauzea, bolest břicha, zvýšení krevní amylázy, dyspepsie, distenze břicha, flatulence
méně časté	pankreatitida, gastritida, gastroezofageální reflux, aftózní stomatitida, regurgitace žaludečního obsahu, sucho v ústech, břišní diskomfort, zácpa, zvýšení lipázy, říhání, orální dysestezie
vzácné	stomatitida, hematemeza, cheilitida, suché rty, povleklý jazyk

<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšení alaninaminotransferázy
méně časté	hepatitida, cytolytická hepatitida, steatóza jater, hepatomegalie, zvýšení transamináz, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
časté	vyrážka (včetně makulózní, makulopapulózní, papulózní, erytematické a svědivé vyrážky), pruritus
méně časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitida, kopřivka, ekzém, erytém, hyperhidróza, noční pocení, alopecie, akné, suchá kůže, pigmentace nehtů
vzácné	DRESS, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, dermatitida, seboroická dermatitida, kožní léze, xeroderma
není známo	toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
méně časté	myalgie, osteonekróza, svalové stahy, svalová slabost, artralgie, bolest končetin, osteoporóza, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi
vzácné	muskoskeletální ztuhlost, artritida, ztuhlost kloubů
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
méně časté	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, nefrolitiáza, zvýšení kreatininu v krvi, proteinurie, bilirubinurie, dysurie, nykturie, polakisurie
vzácné	snížení clearance kreatininu ledvinami
vzácné	krystalová nefropatie [§]
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	erektilní dysfunkce, gynomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	astenii, únava
méně časté	pyrexie, bolest na hrudi, periferní otok, malátnost, pocit tepla, podráždění, bolest
vzácné	zimnice, neobvyklý pocit, xeróza

[§] nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh. Podle pokynu k souhrnu údajů o přípravku (revize 2, září 2009) byla frekvence tohoto nežádoucího účinku v období po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

Nežádoucí účinky pozorované u darunavirem/kobicistatem u dospělých pacientů

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Frekvence	Nežádoucí účinek
--	------------------

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
časté	hypersenzitivita (léková)
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	anorexie, diabetes melitus, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	nenormální sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
velmi časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem, nauzea
časté	zvracení, bolesti břicha, zvětšení břicha, dyspepsie, flatulence, zvýšená hladina pankreatických enzymů
méně časté	akutní pankreatitida,
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšená hladina hepatálních enzymů
méně časté	hepatitida*, cytolytická hepatitida*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
velmi časté	Vyrážka (zahrnující makulární, makulopapilární, papulární erytemy, lokalizované či generalizované vyrážky a alergické dermatitidy)
časté	angioedém, pruritus, urtikarie
vzácné	Reakce na léčivou látku s eosinofilií a systémovými příznaky*, Stevens-Johnsonův syndrom*
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Toxická epidermální nekrolýza*, akutní generalizovaný pustulózní exantém*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
časté	myalgie
méně časté	osteonekróza*
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
vzácné	krystalová nefropatie*§
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	gynekomastie*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	únava
méně časté	astenie
<i>Vyšetření</i>	
časté	zvýšená hladina kreatininu v krvi

* tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny v klinických studiích s darunavirem/kobicistatem, ale byly zaznamenány během léčby s darunavirem/ritonavirem a mohou být také očekávány u darunaviru/kobicistatu.

§ nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh. Podle pokynu k souhrnu údajů o přípravku (revize 2, září 2009) byla frekvence tohoto nežádoucího účinku v období po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

V klinických studiích byla vyrážka nejčastěji mírná až středně těžká, často se vyskytovala během prvních čtyř týdnů léčby a s dalším podáváním vymizela. Pro případy těžkých kožních reakcí je varování uvedeno v bodu 4.4. Ve studii s jednou skupinou, která hodnotila darunavir 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem 150 mg jednou denně a jinými antiretrovirovými, 2,2 % pacientů ukončilo léčbu kvůli vyrážce.

Během klinického vývojového programu s raltegravirem u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na kauzalitu, častější u režimů obsahujících přípravky PREZISTA + raltegravir ve srovnání s režimy obsahujícími přípravky PREZISTA bez raltegraviru nebo raltegravir bez přípravku PREZISTA. Vyrážka, která byla zkoušejícím považována za související s podáním léčivého přípravku, měla výskyt podobný. Podíly výskytu vyrážky (všech kauzalit) upravené podle expozice byly 10,9; 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientoroků; a u vyrážky spojené s podáním léčivého přípravku 2,4; 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientoroků. Vyrážky pozorované v klinických studiích byly většinou mírné až středně těžké a nevedly k ukončení léčby (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Muskuloskeletální abnormality

Při užití proteázových inhibitorů zejména v kombinaci s NRTIs byly hlášeny zvýšení CPK, myalgie, myositida a vzácně rhabdomyolýza.

Případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s všeobecně uznávanými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Frekvence výskytu není známa (viz bod 4.4).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunitní deficiencí se mohou při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) objevit zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení u hemofilických pacientů

U hemofilických pacientů léčených antiretrovirovými proteázovými inhibitory byly hlášeny případy zvýšeného spontánního krvácení (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Posouzení bezpečnosti přípravku PREZISTA s ritonavirem u pediatrických pacientů je založeno na 48týdenní analýze údajů o bezpečnosti ze dvou studií fáze II. Hodnoceny byly následující populace pacientů (viz bod 5.1)

- 80 dětských pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými, kteří dostávali tablety PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s jinými antiretrovirovými.
- 21 dětských pacientů infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými ve věku 3 až < 6 let a s tělesnou hmotností 10 až < 20 kg (16 účastníků od 15 kg do < 20 kg), kteří dostávali perorální suspenzi PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s dalšími antiretrovirovými
- 12 dětských pacientů infikovaných virem HIV-1 dosud neléčených antiretrovirovými ve věku od 12 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří dostávali tablety přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru jednou denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými (viz bod 5.1).

Celkově byl bezpečnostní profil u těchto pediatrických pacientů podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému u dospělé populace.

Hodnocení bezpečnosti přípravku PREZISTA s kobicistatem u pediatrických pacientů bylo provedeno v klinické studii GS-US-216-0128 (již léčení, virologicky suprimovaní, n=7) u dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Bezpečnostní analýzy provedené v této studii u dospívajících subjektů v porovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru a kobicistatu u dospělých subjektů neodhalily žádné nové bezpečnostní problémy.

Další skupiny pacientů

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Mezi 1 968 pacienty léčenými přípravkem PREZISTA podávaným s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně), kteří již byli dříve léčení, bylo 236 pacientů infikováno současně hepatitidou B nebo C. U současně infikovaných pacientů byla vyšší pravděpodobnost výchozího a náhlého zvýšení jaterních aminotransferáz než u pacientů bez chronické virové hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem PREZISTA podávaným s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru jsou u lidí omezené. Jednorázová dávka perorálního roztoku darunaviru až do 3 200 mg a darunaviru tablet až do dávky 1 600 mg v kombinaci s ritonavirem byly podány zdravým dobrovolníkům bez neobvyklých symptomatických projevů.

Proti předávkování přípravkem PREZISTA neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování přípravkem PREZISTA spočívá v celkové podpůrné léčbě, včetně sledování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru na proteiny není pravděpodobné, že by k odstranění léčivé látky významně přispěla dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE10

Mechanismus účinku

Darunavir je inhibitor dimerizace a katalytické aktivity HIV-1 proteázy (K_D $4,5 \times 10^{-12}$ M). Selektivně inhibuje štěpení HIV kódovaných Gag-Pol polyproteinů v buňkách infikovaných virem a tím brání tvorbě zralých infekčních virových částic.

Antivirové účinky in vitro

Darunavir je účinný proti laboratorním kmenům a klinickým izolátům HIV-1 a laboratorním kmenům HIV-2 v akutně infikovaných T-buněčných liniích, mononukleárních buňkách lidské periferní krve a v lidských monocitech/makrofázích s mediánem EC_{50} hodnot v rozmezí od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivirový účinek proti širokému spektru HIV-1 skupiny M (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O primárních izolátů s EC_{50} hodnotami v rozmezí od < 0,1 do 4,3 nM.

Hodnoty EC_{50} jsou značně pod 50 % koncentrace buněčné toxicity, která se pohybuje od 87 μ M do > 100 μ M.

Rezistence

Selekce *in vitro*-rezistentního viru darunaviru z divokého (terénního) typu HIV-1 byla zdoluhavá (> 3 roky). Selektované viry nebyly schopny růst v přítomnosti darunaviru v koncentracích vyšších než 400 nM. Viry selektované za těchto podmínek a vykazující sníženou citlivost k darunaviru (rozmezí: 23 - 50násobné) měly zakotvenou substituci 2 až 4 aminokyselin v proteázovém genu. Snížená citlivost těchto virů k darunaviru ve vybraných experimentech nemůže být vysvětlována vznikem těchto proteázových mutací.

Údaje z klinických hodnocení u pacientů již dříve léčených antiretrovirotky (*TITAN* a souhrnná analýza z hodnocení *POWER* 1, 2 a 3 a *DUET* 1 a 2) ukázaly, že virologická odpověď na přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru byla snížena, pokud na počátku byly přítomny 3 nebo více darunavirových RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V a L89V), nebo pokud se tyto mutace vyvinuly během léčby.

Nárůst výchozí násobné změny účinné koncentrace (EC_{50}) (FC) darunaviru byl spojen se snižováním virologické odpovědi. Byly identifikovány spodní a vrchní klinické hranice 10 a 40. Izoláty s výchozí $FC \leq 10$ jsou citlivé; izoláty s $FC > 10$ až 40 mají sníženou citlivost; izoláty a $FC > 40$ jsou rezistentní (viz Klinické výsledky).

Viry izolované od pacientů léčených kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně, u kterých došlo k virologickému selhání – virologickému relapsu (reboundu), které byly citlivé k tipranaviru na počátku léčby, zůstaly ve většině případů citlivé k tipranaviru i po léčbě.

Nejnižší četnosti vzniku rezistentních HIV virů jsou pozorovány u pacientů dosud antiretrovirotky neléčených, kterým je poprvé podáván darunavir v kombinaci s jinými antivirotky.

Tabulka níže ukazuje vývoj mutací a ztrátu citlivosti k PI při virologických selháních v době dosažení cílového parametru hodnocení *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS Týden 192	ODIN Týden 48		TITAN Týden 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 298
Celkový počet virologických selhání ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Pacienti v reboundu	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Subjekty nereagující na léčbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se vyvinuly mutace ^b při dosažení cílového parametru hodnocení, n/N				
Primární (velké) PI mutace	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se objevila ztráta citlivosti k PI při dosažení cílového parametru hodnocení ve srovnání s výchozím stavem, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sachinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

- ^a TLOVR VF neupravený algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, s výjimkou hodnocení TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopií/ml)
- ^b seznam IAS-USA

Nízké míry rozvoje rezistence viru HIV-1 byly pozorované u pacientů dosud neléčených ART, kteří byli prvně léčeni darunavirem/kobicistatem jednou denně v kombinaci s jinou ART a u pacientů již dříve léčených ART bez RAM vůči darunaviru, kteří dostávali darunavir/kobicistat v kombinaci s jinou ART. Níže uvedená tabulka zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutací a rezistenci vůči PI při virologickém selhání v závěru léčby ve studii GS-US-216-130.

	GS-US-216-0130 48. týden	
	Dosud neléčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně n=295	Již dříve léčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně n=18
Počet pacientů s virologickým selháním ^a a údaji o genotypu, u kterých se vyvinuly mutace ^b v závěru léčby, n/N		
Primární (hlavní) PI	0/8	1/7
mutace		
PI RAM	2/8	1/7
Počet pacientů s virologickým selháním ^a a údaji o fenotypu, které ukazují na rezistenci na PI v závěru léčby ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sachinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- ^a Virologické selhání bylo definováno jako: nikdy nepotlačené: potvrzení snížení HIV-1 RNA < 1 log₁₀ proti výchozí hodnotě a ≥ 50 kopií/ml v 8. týdnu; rebound: HIV-1 RNA < 50 kopií/ml s následným potvrzením HIV-1 RNA na ≥ 400 kopií/ml nebo potvrzený nárůst > 1 log₁₀ HIV-1 RNA z nejnižšího bodu; ukončení s HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/ml při poslední návštěvě
- ^b záznamy IAS-USA
- ^c V GS-US216-0130 úvodní fenotyp nebyl dostupný.

Zkřížená rezistence

FC darunaviru byla menší než 10 pro 90 % z 3 309 klinických izolátů rezistentních k amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru a/nebo tipranaviru, což prokazuje, že viry rezistentní k většině PI zůstávají citlivé k darunaviru.

U virologických selhání ve studii *ARTEMIS* nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými PI. U virologických selhání ve studii GS-US-216-130 nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými HIV PI.

Klinické výsledky

Vliv kobicistatu na zlepšení farmakokinetiky darunaviru byl hodnocen v klinické studii fáze I u zdravých subjektů, kterým byl podáván darunavir 800 mg buď se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně. Farmakokinetické parametry darunaviru byly v ustáleném stavu srovnatelné, pokud byl potencován kobicistatem nebo ritonavirem. Pro informace o kobicistatu viz Souhrn údajů o přípravku kobicistatu.

Dospělí pacienti

Účinnost darunaviru 800 mg jednou denně užívaného se 150 mg kobicistatu jednou denně u dosud neléčených pacientů a u již dříve ART léčených pacientů

GS-US-216-0130 byla otevřená klinická studie, fáze III s jednou skupinou, která hodnotila farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s kobicistatem u 313 dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (295 dosud neléčených pacientů a 18 již dříve léčených pacientů). Tito

pacienti užívali darunavir 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem 150 mg jednou denně se základním režimem zvoleným zkoušejícím, který obsahoval 2 aktivní NRTI.

U pacientů infikovaných HIV-1, kteří byli vhodní pro tuto studii, skriningové vyšetření rezistence genotypu neprokázalo RAM vůči darunaviru a skriningové vyšetření plazmatické HIV-1 RNA bylo ≥ 1000 kopií/ml. Údaje o účinnosti z analýzy ve 48. týdnů klinické studie GS-US-216-0130 jsou uvedeny v tabulce níže:

	GS-US-216-0130		
Výsledky ve 48. týdnu	Dosud neléčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=295	Již dříve léčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=18	Všichni pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=313
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Průměrná změna v HIV-1 RNA log od výchozího stavu (log ₁₀ kopií/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Průměrná změna počtu buněk CD4+ od výchozího stavu ^b	+174	+102	+170

^a Dopotřívání podle algoritmu TLOVR

^b Poslední pozorování bylo dopotříváno LOCF

Účinnost přípravku PREZISTA 800 mg jednou denně podávaného se 100 mg ritonaviru jednou denně u dosud ART neléčených pacientů

Průkaz účinnosti kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně je založen na analýze 192týdenních údajů z randomizované kontrolované otevřené studie fáze III *ARTEMIS* u pacientů dosud neléčených antiretroviroty nakažených HIV-1 srovnávající kombinaci PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně s lopinavirem/ritonavirem 800/200 mg/den (podáváno buď dvakrát denně nebo jednou denně). Obě ramena užívala fixní doplňkovou léčbu sestávající z tenofovir-disoproxil-fumarátu 300 mg jednou denně a emtricitabinu 200 mg jednou denně.

Tabulka níže ukazuje údaje o účinnosti z analýzy ve 48. týdnů a 96. týdnů studie *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Týden 48 ^a			Týden 96 ^b		
Výsledky	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg za den n = 346	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg za den n = 346	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^c Všichni pacienti	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
Počáteční stav HIV-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
Počáteční stav HIV-RNA $\geq 100 000$	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
Počáteční počet buněk CD4+ < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Počáteční počet buněk CD4+ ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d

Medián změny počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^c	137	141		171	188	
--	-----	-----	--	-----	-----	--

^a Údaje založené na analýze ve 48. týdnu

^b Údaje založené na analýze ve 96. týdnu

^c Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^d Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^e Nedokončení (Non-completer) jsou započítáni jako selhání: pacienti, kteří předčasně přerušili léčbu, jsou započítáni se změnou rovnou 0

Noninferiorita virologické odpovědi na léčbu kombinací PREZISTA/ritonavir definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml byla v analýze ve 48. týdnu prokázána (v předem definovaném 12% rozmezí noninferiority) jak u populace Intent-To-Treat (ITT), tak u populace On Protocol (OP). Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou údajů v 96. týdnu léčby studie ARTEMIS. V hodnocení ARTEMIS se tyto výsledky udržovaly až po 192 týdnů.

Účinnost přípravku PREZISTA 800 mg jednou denně podávaného se 100 mg ritonaviru jednou denně u již ART léčených pacientů

ODIN je otevřené randomizované hodnocení fáze III srovnávající kombinaci PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně s kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již dříve ART léčených HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých se při screeningovém vyšetření genotypové rezistence neobjevily žádné mutace spojené s rezistencí (RAM) k darunaviru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a u nichž byla prokázána virová nálož HIV-1 RNA > 1 000 kopií/ml. Analýza účinnosti je založena na 48 týdnech léčby (viz tabulka níže). Obě ramena užívala optimalizovaný základní režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výstupy	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně + OBR n = 294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n = 296	Rozdíly v léčbě (95% CI pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
S počáteční HIV-1 RNA (kopií/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)
S výchozím počtem CD4+ buněk (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S podtypem HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Jiný ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c Podtypy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF a CRF06_CPX

^d Rozdíly v průměrných hodnotách

^e Poslední pozorování bylo dopočítáno

Ve 48. týdnu se virologická odpověď definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA < 50 kopií/ml u léčby kombinací PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně ukázala jako non-inferioritní (v rozmezí 12 %, předem definovaném jako non-inferioritní) ve srovnání s kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně jak u ITT populace, tak i u OP populace.

Kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně podávaná u pacientů již dříve antiretrovirotiky léčených nesmí být použita u pacientů s jednou nebo více než jednou mutací spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo u HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s jiným podtypem HIV-1 než B jsou dostupné pouze omezené údaje.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností méně než 40 kg

Studie DIONE je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1, kteří nebyli dosud léčeni antiretrovirotiky, ve věku 12 až méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg. Tito pacienti dostávali kombinaci PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky. Virologická odpověď byla definována jako snížení virové nálože HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log₁₀ oproti výchozímu stavu.

DIONE	
Výstupy v týdnu 48	PREZISTA/ritonavir n=12
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	83,3% (10)
Procentuální změna CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	14
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	221
$\geq 1,0$ log ₁₀ snížení virové nálože v plazmě oproti výchozímu stavu	100%

^a Dopočítáno podle algoritmu TLOVR.

^b Pacienti, kteří nedokončili léčbu, jsou počítáni jako selhání: pacienti, kteří přerušili léčbu předčasně, jsou zařazeni se změnou rovnou 0.

V otevřené studii fáze II/III, GS-US-216-0128, byla u 7 HIV-1 infikovaných, již léčených, virologicky suprimovaných dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 40 kg hodnocena účinnost, bezpečnost a farmakokinetika darunaviru v dávce 800 mg a kobicistatu v dávce 150 mg (podávané jako samostatné tablety) a nejméně 2 nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy. Pacienti byli na stabilním antiretrovirovém režimu (nejméně 3 měsíce), který sestával z darunaviru podávaného s ritonavirem, kombinovaného se 2 nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy. Pacienti přešli z ritonaviru na kobicistat v dávce 150 mg jednou denně a nadále užívali darunavir (n=7) a 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy.

Virologické výsledky u antiretrovirotiky již léčených, virologicky suprimovaných dospívajících ve 48. týdnu	
GS-US-216-0128	
Výsledky ve 48. týdnu	Darunavir/kobicistat + nejméně 2 NRTI (n=7)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml přístupem Snapshot podle FDA	85,7 % (6)
Medián procentuální změny výchozího počtu CD4 ⁺ ^a	-6,1 %
Medián změny výchozích hodnot počtu CD4 ⁺ ^a	-342 buněk/mm ³

^a Nezapočítání (pozorované údaje).

Výsledky dalších klinických hodnocení u již ART léčených dospělých a pediatrických pacientů jsou uvedeny v Souhrnech údajů o přípravku pro tablety PREZISTA 75 mg, 150 mg nebo 600 mg a perorální suspenzi PREZISTA 100 mg/ml.

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně) v kombinaci se základním režimem léčby byla hodnocena v klinické studii u 36 těhotných žen (18 v každém rameni), které byly v druhém a třetím trimestru těhotenství a po porodu. Virologická odpověď byla zachována v průběhu studie v obou ramenech. U žádného z novorozenců narozených 31 matkám, které byly při porodu léčeny antiretroviroty, nedošlo k přenosu z matky na dítě. Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru/ritonaviru u dospělých infikovaných virem HIV-1 nebyly pozorovány žádné nové klinicky relevantní závěry (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného společně s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů infikovaných HIV-1. Expozice darunaviru u pacientů infikovaných HIV-1 byla ve srovnání se zdravými subjekty zvýšena. Vysvětlením může být vyšší koncentrace α_1 -kyselého glykoproteinu (AAG) u pacientů infikovaných HIV-1 vedoucí k vyšší vazebnosti darunaviru na AAG plazmatické proteiny a následně vyšším plazmatickým koncentracím.

Darunavir je primárně metabolizován CYP3A. Kobicistat a ritonavir inhibuje CYP3A, a tím značně zvyšuje plazmatické koncentrace darunaviru.

Pro informace o farmakokinetických vlastnostech kobicistatu nahlédněte do Souhru údajů o přípravku kobicistatu.

Absorpce

Po perorálním podání je darunavir rychle absorbován. Nejvyšší plazmatické koncentrace darunaviru je v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru obvykle dosaženo během 2,5 až 4,0 hodin.

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg samostatně byla přibližně 37 % a v přítomnosti ritonaviru 100 mg dvakrát denně se zvýšila přibližně na 82 %. Při perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně bylo celkové zvýšení farmakokinetiky systémové expozice darunaviru ritonavirem přibližně 14násobné (viz bod 4.4).

Při užívání nalačno je relativní biologická dostupnost darunaviru v přítomnosti kobicistatu nebo nízkodávkovaného ritonaviru o nižší než při užívání s jídlem. Tablety přípravku PREZISTA by proto měly být užívány spolu s kobicistatem nebo ritonavirem a s jídlem. Druh potravin expozici darunaviru neovlivňuje.

Distribuce v organismu

Darunavir je přibližně z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Darunavir se primárně váže na plazmatický α_1 -kyselý glykoprotein.

Po intravenózním podání činil distribuční objem darunaviru samotného $88,1 \pm 59,0$ l (průměr $\pm$ SD) a byl zvýšen na $131 \pm 49,9$ l (průměr $\pm$ SD) za přítomnosti 100 mg ritonaviru 2x denně.

Biotransformace

V pokusech *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy (HLMs) bylo zjištěno, že darunavir je primárně metabolizován oxidací. Darunavir je extenzivně metabolizován jaterním CYP systémem, téměř výlučně izoenzymem CYP3A4. Studie se značeným ^{14}C -darunavirem u zdravých dobrovolníků prokázaly, že většina radioaktivity po jedné dávce 400/100 mg kombinace darunaviru s ritonavirem v plazmě náležela základní léčivé látce. U lidí byly identifikovány nejméně 3 oxidační metabolity; účinnost všech byla nejméně 10krát nižší než účinnost darunaviru proti divokému typu HIV.

Eliminace z organismu

Po dávce 400/100 mg kombinace ^{14}C -darunaviru s ritonavirem bylo přibližně 79,5 % ^{14}C -darunaviru nalezeno ve stolici a 13,9 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě ^{14}C -darunaviru

nalezeno 41,2 % ve stolici a 7,7 % v moči. Výsledný eliminační poločas darunaviru v kombinaci s ritonavirem činil přibližně 15 hodin.

Clearance po intravenózním podání samotného darunaviru (150 mg) činila 32,8 l/hod a v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru 5,9 l/hod.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem u 74 již dříve léčených pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg ukázala, že podání dávek přípravku PREZISTA/ritonaviru založených na tělesné hmotnosti vede k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých, kteří jsou léčeni kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem u 14 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování založené na tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých dostávajících kombinaci PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 12 dosud neléčených pediatrických pacientů ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg ukázala, že kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně vede ke srovnatelné expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně. Proto lze použít stejnou jednodenní dávku u dospívajících pacientů se zkušeností s léčbou ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 10 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let s tělesnou hmotností alespoň 14 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování na základě tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání přípravku PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně (viz bod 4.2). Navíc farmakokinetické modely a simulace expozic darunavirem potvrdily u pediatrických pacientů napříč věkovým rozmezím 3 až < 18 let takové expozice darunavirem, jaké byly pozorovány v klinických hodnoceních a které umožnily identifikovat dávkovací schéma kombinace PREZISTA/ritonavir jednou denně, která je založena na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností minimálně 15 kg, a kteří jsou buď doposud neléčeni nebo již dříve léčeni bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v dávce 800 mg podávaného současně s kobicistatem v dávce 150 mg u pediatrických pacientů byla hodnocena ve studii GS-US-216-0128 u 7 dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Geometrická průměrná hodnota expozice u dospívajících (AUC_{tau}) byla u darunaviru podobná a u kobicistatu zvýšená o 19 % v porovnání s expozicemi dosahovanými u dospělých, kteří dostávali darunavir v dávce 800 mg spolu s kobicistatem v dávce 150 mg ve studii GS-US-216-0130. Rozdíl pozorovaný u kobicistatu nebyl považován za klinicky relevantní.

	Dospělí ve studii GS-US-216-0130, 24. týden (reference)^a průměrná hodnota (% CV) GLSM	Dospívající ve studii GS-US-216-0128, 10. den (test)^b průměrná hodnota (% CV) GLSM	Poměr GLSM (90% CI) (test/reference)
N	60 ^c	7	
Parametr PK DRV			
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)
Parametr PK COBI			
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 Intenzivní farmakokinetické údaje ze 24. týdne od subjektů, které dostávaly darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg.

^b Intenzivní farmakokinetické údaje z 10. dne od subjektů, které dostávaly darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg.

^c n=59 pro AUC_{tau} a C_{tau}.

^d Ve studii GS-US-216-0128 byla za účelem odhadu AUC_{tau} a C_{tau} jako zástupná hodnota pro koncentrace po 24 hodinách použita koncentrace před podáním dávky (0 hodin).

^e n=57 a n=5 pro GLSM C_{tau} ve studii GS-US-216-0130, respektive ve studii GS-US-216-0128.

Starší pacienti

Populační analýza farmakokinetiky HIV infikovaných pacientů prokázala, že ve věkovém rozmezí (18 až 75 let) není významný rozdíl ve farmakokinetice hodnocené u HIV infikovaných pacientů (n = 12, stáří ≥ 65) (viz bod 4.4). U pacientů nad 65 let však byly k dispozici pouze omezené údaje.

Pohlaví

Populační analýza farmakokinetiky prokázala mírné zvýšení expozice darunaviru (16,8 %) u HIV infikovaných žen ve srovnání s muži. Tento rozdíl není klinicky významný.

Zhoršená funkce ledvin

Výsledky bilanční studie kombinace ¹⁴C-darunaviru s ritonavirem prokázaly, že přibližně 7,7 % podané dávky darunaviru je vyloučeno močí v nezměněné formě.

Třebaže nebyl darunavir u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin studován, populační analýza farmakokinetiky prokázala, že farmakokinetika darunaviru nebyla u pacientů infikovaných HIV se zhoršenou funkcí ledvin významně ovlivněna (CrCl mezi 30 – 60 ml/min, n = 20) (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Darunavir je převážně metabolizován a eliminován játry. Ve studii s opakovaným podáním přípravku PREZISTA s ritonavirem (600/100 mg) dvakrát denně bylo prokázáno, že celkové plazmatické koncentrace darunaviru u subjektů s lehkou (Child-Pugh třída A, n = 8) a středně těžkou (Child-Pugh třída B, n = 8) poruchou funkce jater byly srovnatelné s koncentracemi u zdravých subjektů. Koncentrace volného darunaviru byly však o přibližně 55 % (Child-Pugh třída A) a 100 % (Child-Pugh třída B) vyšší. Klinický význam tohoto zvýšení není znám, proto má být přípravek

PREZISTA užíván s opatrností. Účinek těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku darunaviru nebyl dosud studován (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Těhotenství a období po porodu

Celková expozice darunaviru a ritonaviru po dávce darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denně a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby byla obecně nižší v průběhu těhotenství než po porodu. Nicméně farmakokinetické parametry nevázaného (tj. aktivního) darunaviru byly redukovány méně v průběhu těhotenství než po porodu kvůli zvýšené frakci nevázaného darunaviru během těhotenství ve srovnání s obdobím po porodu.

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 600/100 mg dvakrát denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=12)^a	Třetí trimestr těhotenství (n=12)	Období po porodu (6-12 týdnů) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	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	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11 pro AUC_{12h}

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=17)	Třetí trimestr těhotenství (n=15)	Období po porodu (6-12 týdnů) (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

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 28 %, 26 % a 26 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} o 18 %, 16 % nižší a 2 % vyšší než po porodu.

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 33 %, 31 % a 30 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} o 29 %, 32 % a 50 % nižší než po porodu.

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během těhotenství vede k nízké expozici darunaviru. U žen, které darunavir/kobicistat dostávaly během druhého trimestru těhotenství, byly v porovnání se stavem po porodu průměrné intraindividuální hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru o 49 %, 56 %, respektive o 92 % nižší; během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru nižší o 37 %, 50 %, respektive o 89 %. Nenavázaná frakce byla rovněž podstatně snížena, včetně přibližně 90 % snížení hladin C_{min} . Hlavní příčina těchto nízkých expozic spočívá ve výrazném snížení expozice kobicistatu v důsledku enzymové indukce související s těhotenstvím (viz dále).

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podání darunaviru/kobicistatu v dávce 800/150 mg jednou denně v rámci antiretrovirového režimu, během druhého trimestru těhotenství, třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=7)	Třetí trimestr těhotenství (n=6)	Po porodu (6-12 týdnů) (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

Expozice kobicistatu byla v těhotenství nižší, potenciálně vedoucí k suboptimální potenciaci darunaviru. Během druhého trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 50 %, 63 %, respektive o 83 % nižší. Během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu nižší o 27 %, 49 %, respektive o 83 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity na zvířatech byly provedeny v dávkování až do klinických hladin se samotným darunavirem na myších, laboratorních potkanech a psech a v kombinaci s ritonavirem na laboratorních potkanech a psech.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u myší, laboratorních potkanů a psů byly nalezeny pouze omezené důsledky léčby darunavirem. U hlodavců byly identifikovány jako cílové orgány hematopoetický systém, koagulační systém, játra a štítná žláza. Byl pozorován variabilní, ale mírný pokles parametrů erytrocytů společně se zvýšením aktivovaného parciálního tromboplastinového času.

Změny byly pozorovány v játrech (hepatocytární hypertrofie, vakuolizace, zvýšení jaterních enzymů) a štítné žláze (folikulární hypertrofie). U laboratorních potkanů vedla kombinace darunaviru s ritonavirem k mírnému zvýšení účinku na parametry erytrocytů, na játra a štítnou žlázu a ke zvýšení incidence ostrůvků fibrózy v pankreatu (pouze u samců laboratorních potkanů) ve srovnání se samotným darunavirem. U psů nebyly zjištěny žádné významnější nálezy toxicity nebo identifikovány cílové orgány až do dávek ekvivalentních klinickým v doporučené dávce.

Ve studii provedené u laboratorních potkanů byly sníženy počty corpora lutea a implantací za přítomnosti maternální toxicity. Na druhé straně nebylo zjištěno žádné ovlivnění páření nebo fertility při léčbě darunavirem až do dávky 1 000 mg/kg/den a hladinách expozice nižších (AUC -0,5krát) než u lidí v klinicky doporučené dávce. Až do stejných dávek nebyla zjištěna teratogenita u laboratorních potkanů a králíků při léčbě darunavirem a ani u myší při léčbě darunavirem v kombinaci s ritonavirem. Hladiny expozice byly nižší než expozice v doporučených klinických dávkách pro lidi. Při hodnocení pre- a postnatálního vývoje laboratorních potkanů byl darunavir s ritonavirem nebo bez ritonaviru příčinou přechodného snížení přírůstku tělesné hmotnosti mláďat během laktace a došlo k mírnému opoždění v otevření očí a uší. Darunavir v kombinaci s ritonavirem způsobil snížení přežívání mláďat, které se projevilo nepříznivou odpovědí v 15. dni laktace a snížením počtu přežitých mláďat během laktace. Tyto účinky mohou být přičítány sekundární expozici léčivé látky u mláďat mateřským mlékem a/nebo maternální toxicitě. Po odstavení nebyly žádné funkce samotným darunavirem nebo v kombinaci s ritonavirem ovlivněny. U juvenilních laboratorních potkanů dostávajících darunavir až do dne 23 – 26 byla pozorována zvýšená mortalita, u některých zvířat s křečemi. Expozice v plazmě, játrech a mozku byly po srovnatelných dávkách v mg/kg mezi 5. a 11. dnem věku významně vyšší než u dospělých potkanů. Po 23. dni života byla expozice srovnatelná s koncentrací u dospělých potkanů. Zvýšená expozice byla způsobena pravděpodobně alespoň částečně nezralostí enzymů metabolizujících léčivou látku u nedospělých zvířat. U nedospělých potkanů s dávkou 1 000 mg/kg darunaviru (jednorázová dávka) ve 26. dni věku nebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) ve 23. až 50. dni věku nebyla pozorována žádná s léčbou spojená úmrtí a expozice a profil toxicity byly srovnatelné s dospělými potkany.

Vzhledem k nejistotám týkajícím se rychlosti vývoje hematoencefalické bariéry u lidí a vývoje jaterních enzymů by se přípravek PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru neměl používat u pacientů do 3 let věku.

Na kancerogenní potenciál byl darunavir hodnocen po dobu až 104 týdnů u myší a potkanů při perorálním podání žaludeční sondou. Myším byly podávány denní dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanům denní dávky 50, 150 a 500 mg/kg. U samců i samic obou druhů byl pozorován na dávce závislý nárůst výskytu hepatocelulárních adenomů a karcinomů. U samců potkanů byly pozorovány adenomy folikulárních buněk štítné žlázy. U myší ani potkanů nezpůsobilo podání darunaviru statisticky významný vzestup výskytu dalších benigních nebo maligních neoplasmů. Pozorované hepatocelulární tumory a nádory štítné žlázy u hlodavců se nepovažují za významné pro člověka. Opakované podávání darunaviru potkanům vyvolalo indukci jaterních mikrozomálních enzymů a zvýšení vylučování hormonu štítné žlázy, což u potkanů, nikoli však u člověka, vede ke vzniku neoplasmů štítné žlázy. U nejvyšších zkoušených dávek byly systémové expozice (založené na AUC) darunaviru mezi 0,4 a 0,7násobkem (myši) a 0,7 a 1násobkem (potkani) expozic pozorovaných po podání doporučených terapeutických dávek člověku.

Po 2letém podávání darunaviru při expozicích rovnajících se nebo nižších než expozice u člověka byly pozorovány změny na ledvinách u myší (nefróza) a u potkanů (chronická progresivní nefropatie).

V řadě *in vitro* a *in vivo* zkoušek včetně testu reverzních mutací u bakterií (Amesův test), chromozomální aberace na lidských lymfocytech a mikronukleového testu *in vivo* u myší, nebyl darunavir mutagenní nebo genotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

PREZISTA 400 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Oranžová žlut' (E110)

PREZISTA 800 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát
Hypromelosa

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PREZISTA 400 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 160ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 60 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení je jedna lahvička.

PREZISTA 800 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 75ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 30 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení je jedna nebo 3 lahvičky v jedné papírové krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

PREZISTA 400 mg potahované tablety

EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg potahované tablety

EU/1/06/380/007 - 30 potahovaných tablet

EU/1/06/380/008 - 90 potahovaných tablet (3 x 30)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. února 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

PREZISTA perorální suspenze

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

PREZISTA tablety

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Itálie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměrů přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA PRO PERORÁLNÍ SUSPENZI****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PREZISTA 100 mg/ml perorální suspenze
darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml suspenze obsahuje darunavirum 100 mg (jako darunaviri ethanolas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodnou sůl methylparabenu (E219).
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze
200ml lahvička
Balení obsahuje 6ml dávkovací pipetu s dělením po 0,2 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Před užitím lahvičku důkladně protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Chraňte před chladem a mrazem. Vyhněte se vystavování vysokým teplotám.

Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/380/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

prezista 100 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU PRO PERORÁLNÍ SUSPENZI****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PREZISTA 100 mg/ml perorální suspenze
darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml suspenze obsahuje darunavirum 100 mg (jako darunaviri ethanolas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodnou sůl methylparabenu (E219).
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze
200 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Před užitím lahvičku důkladně protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Chraňte před chladem a mrazem. Vyhněte se vystavování vysokým teplotám.
Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/380/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA/ ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PREZISTA 75 mg potahované tablety
darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 75 mg (jako darunaviri ethanolas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

480 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/380/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

prezista 75 mg (*platí pouze pro vnější obal*)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA/ ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PREZISTA 150 mg potahované tablety
darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 150 mg (jako darunaviri ethanolas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

240 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/380/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

prezista 150 mg (*platí pouze pro vnější obal*)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA/ ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PREZISTA 400 mg potahované tablety
darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 400 mg (jako darunaviri ethanolas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje také oranžovou žlut' (E110)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/380/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

prezista 400 mg (*platí pouze pro vnější obal*)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA/ ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PREZISTA 600 mg potahované tablety
darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 600 mg (jako darunaviri ethanolas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje také oranžovou žlut' (E110)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/380/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

prezista 600 mg (*platí pouze pro vnější obal*)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA/ ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PREZISTA 800 mg potahované tablety
darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg (jako darunaviri ethanolas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 tabletách každá)
Lahvičky nelze distribuovat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/380/007 - 30 potahovaných tablet
EU/1/06/380/008 - 90 potahovaných tablet (3 x 30)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

prezista 800 mg (*platí pouze pro vnější obal*)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

PREZISTA 100 mg/ml perorální suspenze darunavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat
3. Jak se přípravek PREZISTA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá

Co je přípravek PREZISTA?

PREZISTA obsahuje léčivou látku darunavir. PREZISTA je antiretrovirový lék užívaný k léčbě infekce způsobené virem lidské imunodeficiency (HIV). Patří do skupiny léků zvaných proteázové inhibitory. PREZISTA působí snížení infekce HIV ve Vašem těle. Zlepší se tak Váš imunitní systém a sníží se riziko rozvoje onemocnění provázejících infekci HIV.

K čemu se přípravek používá?

PREZISTA se používá k léčbě dospělých nakažených HIV a dětí od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů nakažených HIV (viz bod **Jak se přípravek PREZISTA užívá**)

PREZISTA se musí užívat v kombinaci s nízkou dávkou kobicistatu nebo ritonaviru a dalšími léky proti HIV. Váš lékař Vám vysvětlí, která kombinace léků je pro Vás nejvhodnější.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat

Neužívejte přípravek PREZISTA

- jestliže jste **alergický(á)** na darunavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na kobicistat nebo ritonavir.
- jestliže trpíte **závažnými jaterními problémy**. Poradte se s lékařem, pokud si nejste jistý(á) mírou závažnosti Vašeho jaterního onemocnění. Mohou být zapotřebí další vyšetření.

Informujte svého lékaře o **všech** lécích, které užíváte, včetně léků užívaných ústy, podávaných inhalací, injekcí nebo aplikovaných na kůži.

Neužívejte přípravek PREZISTA společně s žádným z těchto léčiv

Jestliže užíváte některé z dále uvedených léčiv, poradte se s lékařem, aby Vás převedl na jiný léčivý přípravek.

Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorální (ústí podaný) midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepiridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů po srdečním infarktu
<i>Naloxegol</i>	k léčbě zácpy vyvolané opioidy
<i>Dapoxetine</i>	k léčbě předčasné ejakulace
<i>Domperidon</i>	k léčbě pocitu na zvracení a zvracení

Nekombinujte přípravek Prezista s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku PREZISTA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek PREZISTA nevléčí HIV infekci.

U lidí užívajících přípravek PREZISTA mohou přesto propuknout infekce nebo jiná onemocnění provázející HIV infekci. Musíte proto udržovat pravidelný kontakt s Vaším lékařem.

U osob užívajících přípravek PREZISTA se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících přípravek PREZISTA a raltegravir (kvůli HIV infekci) se vyrážky (většinou mírného nebo středního charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

Informujte svého lékaře o Vašem zdravotním stavu PŘED léčbou a BĚHEM léčby

Ujistěte se, že jste zkontroloval(a) následující body a sdělil(a) svému lékaři, zda se Vás některý z těchto bodů týká.

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete užívat přípravek PREZISTA.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Přípravek PREZISTA může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou HIV infekcí a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit

příznaky a projevy zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- Informujte svého lékaře, pokud trpíte **hemofilií**. Přípravek PREZISTA může zvýšit riziko krvácení.
- Sdělte svému lékaři, že jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. užívané k léčbě určitých infekcí).
- Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli **svalové obtíže nebo bolesti kostí**. U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity, obezita a další mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Osteonekróza se projevuje ztuhlostí kloubů, trvalou bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže upozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Starší osoby

Přípravek PREZISTA byl užíván pouze omezeným počtem pacientů ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poraďte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek PREZISTA užívat.

Děti

Přípravek PREZISTA není určena pro děti mladší 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 15 kilogramů.

Další léčivé přípravky a přípravek PREZISTA

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Některé léky **nesmíte kombinovat** s přípravkem PREZISTA. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem: „**Přípravek PREZISTA neužívejte společně s žádným z těchto léčiv**“.

Přípravek PREZISTA se může ve většině případů kombinovat s léky proti HIV, které patří do jiné skupiny [např. NRTIs (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), NNRTIs (ne-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), antagonisté CCR5 a FI (inhibitory fúze)]. Přípravek PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem nebyl testován se všemi PI (proteázovými inhibitory) a s jinými HIV PI se nesmí užívat. V některých případech je nutné změnit dávkování jiných léků. Sdělte proto vždy svému lékaři, zda užíváte jiné léky proti HIV a dodržujte pečlivě lékařova doporučení, které léky se mohou kombinovat.

Účinky přípravku PREZISTA mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky a Váš lékař může požadovat některé další krevní testy. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- *Fenobarbital*, *fenytoin* (proti křečím)
- *Dexamethason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (proti HIV infekci)
- *Rifapentin*, *rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *Sachinavir* (proti HIV infekci).

Přípravek PREZISTA může ovlivnit účinky jiných léků. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.
- *Apixaban, dabigatran-etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidoogrel* (na snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny.
- Hormonální antikoncepci a substituční hormonální léčbu založenou na estrogenech. Přípravek PREZISTA může snižovat jejich účinek. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Přípravek PREZISTA by mohl zvyšovat riziko, tím že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (na snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny.
- *Kortikosteroidy včetně betametonu, budesonidu, flutikasonu, mometonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů kůže, očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Tyto léky se obvykle podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech)
- *Salmeterol* (přípravek na léčbu astmatu)
- *Artemether/lumefantrin* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na erektilní dysfunkci nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané pulmonární arteriální hypertenze)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C)
- *Fentanyl, oxykodon, tramadol* (k léčbě bolesti)
- *Fesoterodin, solifenacin* (k léčbě urologických poruch).

Váš lékař může požadovat některé další krevní testy a může být zapotřebí změnit dávkování některých dalších léků, protože při kombinaci může být změněn jejich léčebný účinek nebo nežádoucí účinky nebo mohou být změněny léčebné nebo nežádoucí účinky přípravku PREZISTA. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Dabigatran-etexilát, edoxaban, warfarin* (na snížení krevní srážlivosti)
- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). Vorikonazol je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu HIV infekce)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* [určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti]
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů)

- *Metformin* (k léčbě cukrovky typu 2).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

Přípravek PREZISTA s jídlem a pitím

Viz bod 3 „Jak se přípravek PREZISTA užívá“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, informujte neprodleně svého lékaře. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s ritonavirem, pokud jim to lékař výhradně nedoporučil. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s kobicistatem.

Ženy užívající přípravek PREZISTA nemají kojit z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití přípravku PREZISTA závratě.

Přípravek PREZISTA perorální suspenze obsahuje sodnou sůl methylyparabenu. Tato přísada může způsobit alergické reakce (někdy pozdní).

Přípravek PREZISTA obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek PREZISTA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů uvedených v této příbalové informaci nebo podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru bez porady s lékařem.

Po zahájení léčby nesmí být dávka nebo léková forma měněna a léčba nesmí být ukončena bez porady s lékařem.

Dávka pro děti od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů, které nebyly dosud léčeny antiretroviroty (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí správnou denní dávku na základě tělesné hmotnosti a věku dítěte (viz tabulka níže). Tato dávka nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé 800 mg přípravku PREZISTA se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 mg ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí kolik perorální suspenze PREZISTA a kolik kobicistatu (tablet) nebo ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí dítě užívat.

Tělesná hmotnost	Jedna dávka přípravku PREZISTA je	Jedna dávka ritonaviru^a je	Jedna dávka kobicistatu je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů (6 mililitrů)	100 miligramů (1,2 mililitrů)	Neužívejte
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů (6,8 mililitrů)	100 miligramů (1,2 mililitrů)	Neužívejte
více než 40 kilogramů	800 miligramů (8 mililitrů)	100 miligramů (1,2 mililitrů)	150 miligramů ^b

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

^b dospívající musí být ve věku 12 let nebo starší

Dítě musí užívat přípravek REZISTA každý den a vždy v kombinaci se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru a spolu s jídlem. Přípravek PREZISTA nemůže bez kobicistatu nebo ritonaviru a jídla správně účinkovat. Dítě musí sníst hlavní jídlo nebo svačinu 30 minut před podáním přípravku PREZISTA a buď kobicistatu, nebo ritonaviru. Na druhu jídla nezáleží.

Zda bude Vaše dítě užívat přípravek PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem určí lékař dítěte.

Dávka pro děti od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které již užívaly antiretrovirovika (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí vhodnou dávku na základě tělesné hmotnosti a věku dítěte (viz tabulka níže). Lékař určí, zda je pro dítě vhodné dávkování jednou denně nebo dvakrát denně. Tato dávka nesmí přesáhnout dávku doporučenou pro dospělé, což je 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně nebo 800 miligramy přípravku PREZISTA spolu se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí, kolik perorální suspenze PREZISTA a kolik kobicistatu (tablet) nebo ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí dítě užívat.

Dávkování dvakrát denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka přípravku PREZISTA je	Jedna dávka ritonaviru ^a je
mezi 15 a 30 kilogramy	380 miligramů (3,8 mililitru)	50 miligramů (0,6 mililitru)
mezi 30 a 40 kilogramy	460 miligramů (4,6 mililitru)	60 miligramů (0,8 mililitru)
Více než 40 kilogramů	600 miligramů (6 mililitrů)	100 miligramů (1,2 mililitru)

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

Dávkování jednou denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka přípravku PREZISTA je	Jedna dávka ritonaviru ^a je	Jedna dávka kobicistatu je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů (6 mililitru)	100 miligramů (1,2 mililitru)	Neužívejte
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů (6,8 mililitru)	100 miligramů (1,2 mililitru)	Neužívejte
Více než 40 kilogramů	800 miligramů (8 mililitrů)	100 miligramů (1,2 mililitru)	150 miligramů ^b

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

^b dospívající musí být ve věku 12 let nebo starší

Pokyny pro děti

- Dítě musí přípravek PREZISTA užívat vždy s kobicistatem nebo ritonavirem. Přípravek PREZISTA nemůže bez kobicistatu nebo ritonaviru správně účinkovat.
- Dítě musí užívat stanovené dávky přípravku PREZISTA a ritonaviru dvakrát denně nebo jednou denně nebo přípravku PREZISTA a kobicistatu jednou denně. Jestliže je předepsán přípravek PREZISTA dvakrát denně, dítě musí užívat jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Váš dětský lékař určí vhodný dávkovací režim pro Vaše dítě.
- Dítě musí přípravek PREZISTA užívat vždy s jídlem. Přípravek PREZISTA nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.

Dávka pro dospělé, kteří dříve neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Obvyklá dávka přípravku PREZISTA je 800 mg jednou denně.

Přípravek PREZISTA musíte užívat každý den v kombinaci se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru a s jídlem. Bez kobicistatu nebo ritonaviru a potravy nemůže přípravek PREZISTA správně účinkovat. Během 30 minut před užitím přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru se musíte najíst nebo si dát nějaké občerstvení. Druh potravy není důležitý. I když se cítíte lépe, nepřestávejte užívat přípravek PREZISTA a kobicistat nebo ritonavir bez rady s lékařem.

Dávka pro dospělé, kteří dříve užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Dávka je buď:

- 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně NEBO
- 800 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

Poradte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

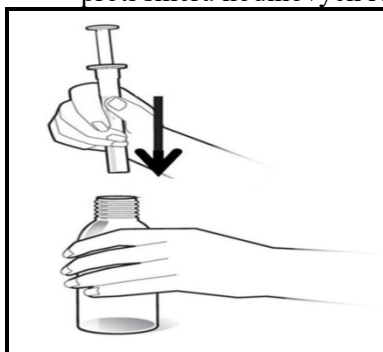
Pokyny pro dospělé

- Přípravek PREZISTA užívejte vždy společně s kobicistatem nebo ritonavirem. Přípravek PREZISTA nemůže bez kobicistatu nebo ritonaviru správně účinkovat.
- Přípravek PREZISTA užívejte s jídlem. Přípravek PREZISTA nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.

Návod k použití

Použijte dávkovací pipetu dodanou s balením, abyste si dávku odměřil(a) přesně:

1. Před každým užitím lahvičku důkladně protřepejte.
2. Lahvičku perorální suspenze PREZISTA otevřete zatlačením na uzávěr za současného otáčení proti směru hodinových ručiček.
3. Zasuňte dodanou dávkovací pipetu do lahvičky, co nejvíce to jde.



4. Vytahujte píst, až jeho horní konec dosáhne rysky, která odpovídá dávce předepsané ošetřujícím lékařem.
5. Užijte dávku přípravku PREZISTA. Vložte konec dávkovací pipety do úst. Stlačte píst pipety do úst a poté polkněte.
6. Po užití uzavřete lahvičku uzávěrem a perorální suspenzi PREZISTA uchovávejte tak, jak je uvedeno v bodu 5 níže.
7. Vytáhněte píst z těla pipety, obojí opláchněte vodou a po každém použití nechte oschnout na vzduchu.
8. Po usušení na vzduchu složte jednotlivé díly perorální dávkovací pipety a uchovávejte ji spolu s lahvičkou přípravku PREZISTA.

Dávkovací pipetu nepoužívejte pro žádné jiné léčivé přípravky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PREZISTA, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PREZISTA

Pokud užíváte přípravek PREZISTA dvakrát denně a zjistíte opomenutí v **průběhu 6 hodin**, musíte užít perorální suspenzi okamžitě. Užívejte vždy s ritonavirem a s jídlem. Pokud si vzpomenete **až po 6 hodinách**, zapomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud užíváte přípravek PREZISTA jednou denně a zjistíte opomenutí v **průběhu 12 hodin**, musíte užít perorální suspenzi okamžitě. Užívejte vždy s kobicistatem nebo ritonavirem a s jídlem. Pokud si vzpomenete **až po 12 hodinách**, zapomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud budete po užití přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru zvracet

Pokud budete zvracet **do 4 hodin** od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), je nutno co nejdříve s jídlem užít další dávku přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru. Pokud od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), budete zvracet **po více než 4 hodinách**, pak do doby plánovaného užití příští dávky další dávku přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru užít nemusíte.

Pokud si nejste jistý(á) ohledně toho, co dělat pokud vynecháte dávku nebo zvracíte, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek PREZISTA nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Přípravky k léčbě HIV infekcemohou vést k tomu, že se budete cítit lépe. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek PREZISTA užívat. Nejdříve se poradte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků

Byly hlášeny problémy s játry, které mohou být občas závažné. Váš lékař Vám udělá krevní testy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA. Jestliže trpíte chronickou hepatitidou (zánětem jater) typu B nebo C, bude Vám Váš lékař kontrolovat krevní testy častěji, protože máte zvýšené riziko rozvoje problémů s játry. Řekněte svému lékaři o projevech a příznacích jaterních problémů. Ty mohou zahrnovat zežloutnutí Vaší kůže, nebo bělma Vašich očí, tmavou moč (barva čaje), světle zbarvenou stolici, nevolnost, zvracení, ztrátu chuti, nebo bolest, bolestivost nebo bolestá nepříjemné pocity na pravé straně pod Vašimi žebry.

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba přípravkem PREZISTA ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení, nevolnost, bolesti nebo nadmutí břicha, trávicí obtíže, plynatost
- bolesti hlavy, únava, závratě, ospalost, snížení citlivosti, brnění nebo bolest rukou nebo nohou, ztráta síly, nemožnost usnout.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý tlukot srdce,
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo sliznice dutiny ústní, pálení žáhy, zvedání se žaludku, sucho v ústech, bolest břicha, zácpa, říhání

- selhání ledvin, ledvinové kameny, problémy při močení, časté močení nebo nadměrná tvorba moči, někdy v noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů,
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, bolest končetin, řidnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, návaly horka
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, opar
- porucha erekce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mizních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- srdeční záchvat, pomalý tlukot srdce, bušení srdce
- porucha zraku
- zimnice, neobvyklý pocit
- pocit zmatenosti a dezorientace, změna nálady, neklid
- mdloba, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- vřídky v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- poranění kůže, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků vyšetření krve nebo moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: nízký počet některých bílých krvinek
- krystaly darunaviru v ledvinách způsobující onemocnění ledvin.

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny jako je PREZISTA.

Jsou to:

- svalové bolesti, bolestivost při tlaku nebo svalová slabost. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Chraňte před chladem a mrazem. Vyhněte se vystavování vysokým teplotám.

Uchovávejte v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PREZISTA obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jeden mililitr obsahuje darunavirum 100 miligramů (jako darunaviri ethanolas).
- Dalšími složkami jsou: hyprolasa, mikrokrytalická celulosa a sodná sůl karmelosy, monohydrát kyseliny citronové, sukralosa, krémové jahodové aroma, ochucovací aroma, sodná sůl methylparabenu (E219), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), čištěná voda.

Jak přípravek PREZISTA vypadá a co obsahuje toto balení

Bílá až téměř bílá neprůhledná perorální suspenze. Dodává se ve 200ml skleněné lahvičce jantarové barvy s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a 6ml perorální dávkovací pipetou z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE) s dělením po 0,2 ml. Hrdlo lahvičky je uzavřeno vložkou z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE), která umožňuje vložit dávkovací pipetu. Nepoužívejte dávkovací pipetu pro žádné jiné léčivé přípravky.

PREZISTA je také dostupná jako 75 miligramů, 150 miligramů, 400 miligramů, 600 miligramů a 800 miligramů potahované tablety.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie

Výrobce:

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
A.E.B.E.
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

PREZISTA 75 mg potahované tablety darunavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat
3. Jak se přípravek PREZISTA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá

Co je přípravek PREZISTA?

PREZISTA obsahuje léčivou látku darunavir. PREZISTA je antiretrovirový lék užívaný k léčbě infekce způsobené virem lidské imunodeficiency (HIV). Patří do skupiny léků zvaných proteázové inhibitory. PREZISTA působí snížení infekce HIV ve Vašem těle. Zlepší se tak Váš imunitní systém a sníží se riziko rozvoje onemocnění provázejících infekci HIV.

K čemu se přípravek používá?

Přípravek PREZISTA se používá k léčbě dospělých a dětí od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů infikovaných HIV, kteří již dříve užívali jiné antiretrovirové léky.

Přípravek PREZISTA se musí užívat v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru a dalšími léky proti HIV. Váš lékař Vám vysvětlí, která kombinace léků je pro Vás nejvhodnější.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat

Neužívejte přípravek PREZISTA

- jestliže jste **alergický(á)** na darunavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na ritonavir.
- jestliže trpíte **závažnými jaterními problémy**. Poradte se s lékařem, pokud si nejste jistý(á) mírou závažnosti Vašeho jaterního onemocnění. Mohou být zapotřebí další vyšetření.

Informujte svého lékaře o **všech** lécích, které užíváte, včetně léků užívaných ústy, podávaných inhalací, injekcí nebo aplikovaných na kůži.

Neužívejte přípravek PREZISTA společně s žádným z těchto léčiv

Jestliže užíváte některé z dále uvedených léčiv, poradte se s lékařem, aby Vás převedl na jiný léčivý přípravek.

Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorální (ústí podaný) midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	Tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů po srdečním infarktu
<i>Naloxegol</i>	k léčbě zácpy vyvolané opioidy
<i>Dapoxetine</i>	k léčbě předčasné ejakulace
<i>Domperidon</i>	k léčbě pocitu na zvracení a zvracení

Nekombinujte přípravek Prezista s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku PREZISTA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek PREZISTA nevléčí HIV infekci.

U lidí užívajících přípravek PREZISTA mohou přesto propuknout infekce nebo jiná onemocnění provázející HIV infekci. Musíte proto udržovat pravidelný kontakt s Vaším lékařem.

U osob užívajících přípravek PREZISTA se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících přípravek PREZISTA a raltegravir (kvůli HIV infekci) se vyrážky (většinou mírného nebo středního charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

Informujte svého lékaře o Vašem zdravotním stavu PŘED léčbou a BĚHEM léčby

Ujistěte se, že jste zkontroloval(a) následující body a sdělil(a) svému lékaři, zda se Vás některý z těchto bodů týká.

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete užívat přípravek PREZISTA.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Přípravek PREZISTA může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou HIV infekcí a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit

příznaky a projevy zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- Informujte svého lékaře, pokud trpíte **hemofilií**. Přípravek PREZISTA může zvýšit riziko krvácení.
- Sdělte svému lékaři, že jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. užívané k léčbě určitých infekcí).
- Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli **svalové obtíže nebo bolesti kostí**. U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity, obezita a další mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Osteonekróza se projevuje ztuhlostí kloubů, trvalou bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže upozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Starší osoby

Přípravek PREZISTA byl užíván pouze omezeným počtem pacientů ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poraďte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek PREZISTA užívat.

Děti

Přípravek PREZISTA není určena pro děti mladší 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 15 kilogramů.

Další léčivé přípravky a přípravek PREZISTA

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Některé léky **nesmíte kombinovat** s přípravkem PREZISTA. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem: „**Přípravek PREZISTA neužívejte společně s žádným z těchto léčiv**“.

Přípravek PREZISTA se může ve většině případů kombinovat s léky proti HIV, které patří do jiné skupiny [např. NRTIs (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), NNRTIs (ne-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), antagonisté CCR5 a FI (inhibitory fúze)]. Přípravek PREZISTA s ritonavirem nebyl testován se všemi PI (proteázovými inhibitory) a s jinými HIV PI se nesmí užívat. V některých případech je nutné změnit dávkování jiných léků. Sdělte proto vždy svému lékaři, zda užíváte jiné léky proti HIV a dodržujte pečlivě lékařova doporučení, které léky se mohou kombinovat.

Účinky přípravku PREZISTA mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky a Váš lékař může požadovat některé další krevní testy. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- *Fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *Dexamethason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (proti HIV infekci)
- *Rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *Sachinavir* (proti HIV infekci).

PREZISTA může ovlivnit účinky jiných léků. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.

- *Apixaban, dabigatran-etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidoogrel* (na snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny.
- Hormonální antikoncepci a substituční hormonální léčbu založenou na estrogenech. Přípravek PREZISTA může snižovat jejich účinek. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Přípravek PREZISTA by mohl zvyšovat riziko, tím že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (na snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny.
- *Kortikosteroidy včetně betametonu, budesonidu, flutikasonu, mometonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů kůže, očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Tyto léky se obvykle podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech)
- *Salmeterol* (přípravek na léčbu astmatu)
- *Artemether/lumefantrín* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na erektilní dysfunkci nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané pulmonární arteriální hypertenze)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C)
- *Fentanyl, oxycodon, tramadol* (k léčbě bolesti)
- *Fesoterodin, solifenacin* (k léčbě urologických poruch).

Váš lékař může požadovat některé další krevní testy a může být zapotřebí změnit dávkování některých dalších léků, protože při kombinaci může být změněn jejich léčebný účinek nebo nežádoucí účinky nebo mohou být změněny léčebné nebo nežádoucí účinky přípravku PREZISTA. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Dabigatran-etexilát, edoxaban, warfarin* (na snížení krevní srážlivosti)
- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). Vorikonazol je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu HIV infekce)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* [určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti]
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (přípravek na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

Přípravek PREZISTA s jídlem a pitím
Viz bod 3 „Jak se přípravek PREZISTA užívá“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, informujte neprodleně svého lékaře. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s ritonavirem, pokud jim to lékař výhradně nedoporučil. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s kobicistatem.

Ženy užívající přípravek PREZISTA nemají kojit z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití přípravku PREZISTA závratě.

Přípravek PREZISTA obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek PREZISTA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů uvedených v této příbalové informaci nebo podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání přípravku PREZISTA a ritonaviru bez rady s lékařem.

Po zahájení léčby nesmí být dávka nebo léková forma měněna a léčba nesmí být ukončena bez rady s lékařem.

Dávka pro děti od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které nebyly dosud léčeny antiretroviroty (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí správnou denní dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Tato dávka nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé 800 mg přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí kolik tablet PREZISTA a kolik ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí Vaše dítě užívat.

Tělesná hmotnost	Jedna dávka přípravku PREZISTA je	Jedna dávka ritonaviru^a je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

Dávka pro děti od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které již užívaly antiretroviroty (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí vhodnou dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Lékař určí, zda je pro dítě vhodné dávkování jednou denně nebo dvakrát denně. Tato dávka nesmí přesáhnout dávku doporučenou pro dospělé, což je 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně nebo 800 miligramy přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám vysvětlí, kolik tablet přípravku PREZISTA a kolik ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí dítě užívat. Jsou dostupné tablety o jiných silách a lékař Vám může předepsat určitou

kombinaci tablet tak, aby zajistil správné dávkování. Dostupná je také PREZISTA perorální suspenze. Lékař rozhodne, zda jsou pro Vaše dítě správné PREZISTA tablety nebo perorální suspenze.

Dávkování dvakrát denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka je
mezi 15 a 30 kilogramy	375 miligramů přípravku PREZISTA + 50 miligramů ritonaviru dvakrát denně
mezi 30 a 40 kilogramy	450 miligramů přípravku PREZISTA + 60 miligramů ritonaviru dvakrát denně
více než 40 kilogramů	600 miligramů přípravku PREZISTA + 100 miligramů ritonaviru dvakrát denně

* Váš dětský lékař rozhodne o tom, jestli může být u dětí od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů podávána PREZISTA 800 miligramů jednou denně. Tato dávka nemůže být docílena pomocí těchto 75 mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku PREZISTA.

Dávkování jednou denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka přípravku PREZISTA je	Jedna dávka ritonaviru^a je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
Více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

Pokyny pro děti

- Dítě musí přípravek PREZISTA užívat vždy s ritonavirem. Přípravek PREZISTA nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Dítě musí užívat stanovené dávky přípravku PREZISTA a ritonaviru dvakrát denně nebo jednou denně. Jestliže je předepsán přípravek PREZISTA dvakrát denně, dítě musí užívat jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Váš dětský lékař určí vhodný dávkovací režim pro Vaše dítě.
- Dítě musí přípravek PREZISTA užívat vždy s jídlem. Přípravek PREZISTA nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Dítě musí tablety zapít například vodou nebo mlékem.

Dávka pro dospělé, kteří dříve neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Budete potřebovat odlišnou dávku přípravku PREZISTA, které nelze docílit pomocí těchto 75mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku PREZISTA.

Dávka pro dospělé, kteří dříve užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Dávka je buď:

- 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně. NEBO
- 800 miligramů přípravku PREZISTA (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg se užívají pouze pro zajištění 800mg dávkování.

Poradte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Pokyny pro dospělé

- Přípravek PREZISTA užívejte vždy společně s ritonavirem. Přípravek PREZISTA nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Ráno užívejte 600 miligramů přípravku PREZISTA se 100 miligramy ritonaviru.
- Večer užívejte 600 miligramů přípravku PREZISTA se 100 miligramy ritonaviru.
- Přípravek PREZISTA užívejte s jídlem. Přípravek PREZISTA nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.

- Tablety přípravku PREZISTA 75 miligramů a 150 miligramů a perorální suspenze obsahující 100 miligramů v mililitru byly vyvinuty k použití u dětí, ale v některých případech je mohou užívat i dospělí.

Otevření dětského bezpečnostního uzávěru



Plastiková lahvička je opatřena dětským bezpečnostním uzávěrem.

Uzávěr se otvírá tímto způsobem:

- Stlačte plastický šroubovací uzávěr směrem dolů a současně jím otočte proti směru hodinových ručiček.
- Sejměte odšroubovaný uzávěr.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PREZISTA, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PREZISTA

Pokud to zjistíte v **průběhu 6 hodin**, musíte užít tablety okamžitě. Užívejte vždy s ritonavirem a s jídlem. Pokud si vzpomenete **až po 6 hodinách**, zapomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud budete po užití přípravku PREZISTA a ritonaviru zvracet

Pokud budete zvracet **do 4 hodin** od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), je nutno co nejdříve s jídlem užít další dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru. Pokud od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), budete zvracet **po více než 4 hodinách**, pak do doby plánovaného užití příští dávky další dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru užít nemusíte.

Pokud si nejste jistý(á) ohledně toho, co dělat pokud vynecháte dávku nebo zvracíte, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek PREZISTA nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Přípravky k léčbě HIV infekce mohou vést k tomu, že se budete cítit lépe. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek PREZISTA užívat. Nejdříve se poradte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků

Byly hlášeny problémy s játry, které mohou být občas závažné. Váš lékař Vám udělá krevní testy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA. Jestliže trpíte chronickou hepatitidou (zánětem jater) typu B nebo C, bude Vám Váš lékař kontrolovat krevní testy častěji, protože máte zvýšené riziko rozvoje problémů s játry. Řekněte svému lékaři o projevech a příznacích jaterních problémů. Ty mohou zahrnovat zežloutnutí Vaší kůže, nebo bělma Vašich očí, tmavou moč (barva čaje), světle zbarvenou stolici, nevolnost, zvracení, ztrátu chuti, nebo bolest, bolestivost nebo bolest a nepříjemné pocity na pravé straně pod Vašimi žebry.

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je

proto důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil (a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba přípravkem PREZISTA ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení, nevolnost, bolesti nebo nadmutí břicha, trávicí obtíže, plynatost
- bolesti hlavy, únava, závratě, ospalost, snížení citlivosti, brnění nebo bolest rukou nebo nohou, ztráta síly, nemožnost usnout.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý tlukot srdce
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo sliznice dutiny ústní, pálení žáhy, zvedání se žaludku, sucho v ústech, bolest břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, problémy při močení, časté močení nebo nadměrná tvorba moči, někdy v noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, bolest končetin, řidnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, návaly horka
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, opar
- porucha erekce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- srdeční záchvat, pomalý tlukot srdce, bušení srdce
- porucha zraku
- zimnice, neobvyklý pocit
- pocit zmatenosti a dezorientace, změna nálady, neklid
- mdloba, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- vřídky v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- poranění kůže, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků vyšetření krve nebo moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: nízký počet některých bílých krvinek
- krystaly darunaviru v ledvinách způsobující onemocnění ledvin.

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny jako je PREZISTA.

Jsou to:

- svalové bolesti, bolestivost při tlaku nebo svalová slabost. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek PREZISTA nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PREZISTA obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 75 miligramů (jako ethanolát).
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krospovidon, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastek.

Jak přípravek PREZISTA vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná, bílá tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně je uvedeno TMC a na druhé straně 75. V lahvičce z umělé hmoty je 480 tablet.

PREZISTA je také dostupná jako 150 miligramů, 400 miligramů, 600 miligramů a 800 miligramů potahované tablety a perorální suspenze 100 miligramů na mililitr.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie

Výrobce:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 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

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

PREZISTA 150 mg potahované tablety darunavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat
3. Jak se přípravek PREZISTA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá

Co je přípravek PREZISTA?

PREZISTA obsahuje léčivou látku darunavir. PREZISTA je antiretrovirový lék užívaný k léčbě infekce způsobené virem lidské imunodeficiency (HIV). Patří do skupiny léků zvaných proteázové inhibitory. PREZISTA působí snížení infekce HIV ve Vašem těle. Zlepší se tak Váš imunitní systém a sníží se riziko rozvoje onemocnění provázejících infekci HIV.

K čemu se přípravek používá?

Přípravek PREZISTA se používá k léčbě dospělých a dětí od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů infikovaných HIV, kteří již dříve užívali jiné antiretrovirové léky.

Přípravek PREZISTA se musí užívat v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru a dalšími léky proti HIV.

Váš lékař Vám vysvětlí, která kombinace léků je pro Vás nejvhodnější.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat

Neužívejte přípravek PREZISTA

- jestliže jste **alergický(á)** na darunavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na ritonavir.
- jestliže trpíte **závažnými jaterními problémy**. Poradte se s lékařem, pokud si nejste jistý(á) mírou závažnosti Vašeho jaterního onemocnění. Mohou být zapotřebí další vyšetření.

Informujte svého lékaře o **všech** lécích, které užíváte, včetně léků užívaných ústy, podávaných inhalací, injekcí nebo aplikovaných na kůži.

Neužívejte přípravek PREZISTA společně s žádným z těchto léčiv

Jestliže užíváte některé z dále uvedených léčiv, poraďte se s lékařem, aby Vás převedl na jiný léčivý přípravek.

Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorální (ústí podaný) midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů po srdečním infarktu
<i>Naloxegol</i>	k léčbě zácpy vyvolané opioidy
<i>Dapoxetine</i>	k léčbě předčasné ejakulace
<i>Domperidon</i>	k léčbě pocitu na zvracení a zvracení

Nekombinujte přípravek Prezista s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku PREZISTA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek PREZISTA nevléčí HIV infekci.

U lidí užívajících přípravek PREZISTA mohou přesto propuknout infekce nebo jiná onemocnění provázející HIV infekci. Musíte proto udržovat pravidelný kontakt s Vaším lékařem.

U osob užívajících přípravek PREZISTA se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících přípravek PREZISTA a raltegravir (kvůli HIV infekci) se vyrážky (většinou mírného nebo středního charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

Informujte svého lékaře o Vašem zdravotním stavu PŘED léčbou a BĚHEM léčby

Ujistěte se, že jste zkontroloval(a) následující body a sdělil(a) svému lékaři, zda se Vás některý z těchto bodů týká.

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete užívat přípravek PREZISTA.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Přípravek PREZISTA může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou HIV infekcí a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit

příznaky a projevy zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- Informujte svého lékaře, pokud trpíte **hemofilií**. Přípravek PREZISTA může zvýšit riziko krvácení.
- Sdělte svému lékaři, že jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. užívané k léčbě určitých infekcí).
- Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli **svalové obtíže nebo bolesti kostí**. U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity, obezita a další mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Osteonekróza se projevuje ztuhlostí kloubů, trvalou bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže upozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Starší osoby

Přípravek PREZISTA byl užíván pouze omezeným počtem nemocných ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poraďte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek PREZISTA užívat.

Děti

Přípravek PREZISTA není určena pro děti mladší 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 15 kilogramů.

Další léčivé přípravky a přípravek PREZISTA

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Některé léky **nesmíte kombinovat** s přípravkem PREZISTA. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem: „**Přípravek PREZISTA neužívejte společně s žádným z těchto léčiv**“.

PREZISTA se může ve většině případů kombinovat s léky proti HIV, které patří do jiné skupiny [např. NRTIs (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), NNRTIs (ne-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), antagonisté CCR5 a FI (inhibitory fúze)]. Přípravek PREZISTA s ritonavirem nebyl testován se všemi PI (proteázovými inhibitory) a s jinými HIV PI se nesmí užívat. V některých případech je nutné změnit dávkování jiných léků. Sdělte proto vždy svému lékaři, zda užíváte jiné léky proti HIV a dodržujte pečlivě lékařova doporučení, které léky se mohou kombinovat.

Účinky přípravku PREZISTA mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky a Váš lékař může požadovat některé další krevní testy. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- *Fenobarbital*, *fenytoin* (proti křečím)
- *Dexamethason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (proti HIV infekci)
- *Rifapentin*, *rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *Sachinavir* (proti HIV infekci).

PREZISTA může ovlivnit účinky jiných léků. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, lidokain, flekainid, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.
- *Apixaban, dabigatran-etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidoogrel* (na snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny.
- Hormonální antikoncepci a substituční hormonální léčbu založenou na estrogenech. Přípravek PREZISTA může snižovat jejich účinek. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Přípravek PREZISTA by mohl zvyšovat riziko, tím že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (na snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny.
- *Kortikosteroidy včetně betametonu, budesonidu, flutikasonu, mometonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů kůže, očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Tyto léky se obvykle podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech)
- *Salmeterol* (přípravek na léčbu astmatu)
- *Artemether/lumefantrín* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na erektilní dysfunkci nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané pulmonární arteriální hypertenze)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C)
- *Fentanyl, oxykodon, tramadol* (k léčbě bolesti).
- *Fesoterodin, solifenacin* (k léčbě urologických poruch).

Váš lékař může požadovat některé další krevní testy a může být zapotřebí změnit dávkování některých dalších léků, protože při kombinaci může být změněn jejich léčebný účinek nebo nežádoucí účinky nebo mohou být změněny léčebné nebo nežádoucí účinky přípravku PREZISTA. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Dabigatran-etexilát, edoxaban, warfarin* (na snížení krevní srážlivosti)
- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). Vorikonazol je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu HIV infekce)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* [určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti]
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (přípravek na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

Přípravek PREZISTA s jídlem a pitím

Viz bod 3 „Jak se přípravek PREZISTA užívá“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, informujte neprodleně svého lékaře. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s ritonavirem, pokud jim to lékař výhradně nedoporučil. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s kobicistatem.

Ženy užívající přípravek PREZISTA nemají kojit z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití přípravku PREZISTA závratě.

Přípravek PREZISTA obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek PREZISTA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů uvedených v této příbalové informaci nebo podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání přípravku PREZISTA a ritonavir bez rady s lékařem.

Po zahájení léčby nesmí být dávka nebo léková forma měněna a léčba nesmí být ukončena bez rady s lékařem.

Dávka pro děti od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které nebyly dosud léčeny antiretroviroty (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí správnou denní dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Tato dávka nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé 800 mg přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí kolik tablet PREZISTA a kolik ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí Vaše dítě užívat.

Tělesná hmotnost	Jedna dávka přípravku PREZISTA je	Jedna dávka ritonaviru^a je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

Dávka pro děti od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které již užívaly antiretrovirotika (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí vhodnou dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Lékař určí, zda je pro dítě vhodné dávkování jednou denně nebo dvakrát denně. Tato dávka nesmí přesáhnout dávku doporučenou pro dospělé, což je 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy

ritonaviru dvakrát denně nebo 800 miligramy přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám vysvětlí, kolik tablet přípravku PREZISTA a kolik ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí dítě užívat. Jsou dostupné tablety o jiných silách a lékař Vám může předepsat určitou kombinaci tablet tak, aby zajistil správné dávkování. Dostupná je také PREZISTA perorální suspenze. Lékař rozhodne, zda jsou pro Vaše dítě správné PREZISTA tablety nebo perorální suspenze.

Dávkování dvakrát denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka je
mezi 15 a 30 kilogramy	375 miligramů přípravku PREZISTA + 50 miligramů ritonaviru dvakrát denně
mezi 30 a 40 kilogramy	450 miligramů přípravku PREZISTA + 60 miligramů ritonaviru dvakrát denně
více než 40 kilogramů	600 miligramů přípravku PREZISTA + 100 miligramů ritonaviru dvakrát denně

* Váš dětský lékař rozhodne o tom, jestli může být u dětí od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů podávána PREZISTA 800 miligramů jednou denně. Tato dávka nemůže být docílena pomocí těchto 150 mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku PREZISTA.

Dávkování jednou denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka přípravku PREZISTA je	Jedna dávka ritonaviru^a je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
Více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

Pokyny pro děti

- Dítě musí přípravek PREZISTA užívat vždy s ritonavirem. Přípravek PREZISTA nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Dítě musí užívat stanovené dávky přípravku PREZISTA a ritonaviru dvakrát denně nebo jednou denně. Jestliže je předepsán přípravek PREZISTA dvakrát denně, dítě musí užívat jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Váš dětský lékař určí vhodný dávkovací režim pro Vaše dítě.
- Dítě musí přípravek PREZISTA užívat vždy s jídlem. Přípravek PREZISTA nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Dítě musí tablety zapít například vodou nebo mlékem.

Dávka pro dospělé, kteří dříve neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Budete potřebovat odlišnou dávku přípravku PREZISTA, které nelze docílit pomocí těchto 150mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku PREZISTA.

Dávka pro dospělé, kteří dříve užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Dávka je buď:

- 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně. NEBO
- 800 miligramů přípravku PREZISTA (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg se užívají pouze pro zajištění 800mg dávkování.

Poradte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Pokyny pro dospělé

- Přípravek PREZISTA užívejte vždy společně s ritonavirem. Přípravek PREZISTA nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Ráno užívejte 600 miligramů přípravku PREZISTA se 100 miligramy ritonaviru.
- Večer užívejte 600 miligramů přípravku PREZISTA se 100 miligramy ritonaviru.

- Přípravek PREZISTA užívejte s jídlem. Přípravek PREZISTA nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Tablety přípravku PREZISTA 75 miligramů a 150 miligramů a perorální suspenze obsahující 100 miligramů v mililitru byly vyvinuty k použití u dětí, ale v některých případech je mohou užívat i dospělí.

Otevření dětského bezpečnostního uzávěru



Plastiková lahvička je opatřena dětským bezpečnostním uzávěrem.

Uzávěr se otvírá tímto způsobem:

- Stlačte plastický šroubovací uzávěr směrem dolů a současně jím otočte proti směru hodinových ručiček.
- Sejměte odšroubovaný uzávěr.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PREZISTA, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PREZISTA

Pokud to zjistíte v **průběhu 6 hodin**, musíte užít tablety okamžitě. Užívejte vždy s ritonavirem a s jídlem. Pokud si vzpomenete **až po 6 hodinách**, zapomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud budete po užití přípravku PREZISTA a ritonaviru zvracet

Pokud budete zvracet **do 4 hodin** od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), je nutno co nejdříve s jídlem užít další dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru. Pokud od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), budete zvracet **po více než 4 hodinách**, pak do doby plánovaného užití příští dávky další dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru užít nemusíte.

Pokud si nejste jistý(á) ohledně toho, co dělat pokud vynecháte dávku nebo zvrácíte, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek PREZISTA nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Přípravky k léčbě HIV infekce mohou vést k tomu, že se budete cítit lépe. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek PREZISTA užívat. Nejdříve se poraďte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků

Byly hlášeny problémy s játry, které mohou být občas závažné. Váš lékař Vám udělá krevní testy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA. Jestliže trpíte chronickou hepatitidou (zánětem jater) typu B nebo C, bude Vám Váš lékař kontrolovat krevní testy častěji, protože máte zvýšené riziko rozvoje problémů s játry. Řekněte svému lékaři o projevech a příznacích jaterních problémů. Ty mohou zahrnovat zežloutnutí Vaší kůže, nebo bělma Vašich očí, tmavou moč (barva čaje), světle zbarvenou stolici, nevolnost, zvracení, ztrátu chuti, nebo bolest, bolestivost nebo bolest a nepříjemné pocity na pravé straně pod Vašimi žebry.

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je proto důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba přípravkem PREZISTA ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení, nevolnost, bolesti nebo nadmutí břicha, trávicí obtíže, plynatost
- bolesti hlavy, únava, závratě, ospalost, snížení citlivosti, brnění nebo bolest rukou nebo nohou, ztráta síly, nemožnost usnout.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý tlukot srdce
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo sliznice dutiny ústní, pálení žáhy, zvedání se žaludku, sucho v ústech bolest břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, problémy při močení, časté močení nebo nadměrná tvorba moči, někdy v noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, bolest končetin, řidnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, návaly horka
- porucha vidění, červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, opar
- porucha erekce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- srdeční záchvat, pomalý tlukot srdce, bušení srdce
- porucha zraku
- zimnice, neobvyklý pocit
- pocit zmatenosti a dezorientace, změna nálady, neklid
- mdloba, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- vřídky v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- poranění kůže, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků vyšetření krve nebo moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: nízký počet některých bílých krvinek
- krystaly daronaviru v ledvinách způsobující onemocnění ledvin.

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny jako je PREZISTA.

Jsou to:

- svalové bolesti, bolestivost při tlaku nebo svalová slabost. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek PREZISTA nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PREZISTA obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 150 miligramů (jako ethanolát).
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krospovidon, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastek.

Jak přípravek PREZISTA vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná, bílá tableta oválného tvaru, na jedné straně je uvedeno TMC a na druhé straně 150. V lahvičce z umělé hmoty je 240 tablet.

PREZISTA je také dostupná jako 75 miligramů, 400 miligramů, 600 miligramů a 800 miligramů potahované tablety a perorální suspenze 100 miligramů na mililitr.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie

Výrobce:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

PREZISTA 400 mg potahované tablety darunavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat
3. Jak se přípravek PREZISTA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá

Co je přípravek PREZISTA?

PREZISTA obsahuje léčivou látku darunavir. PREZISTA je antiretrovirový lék užívaný k léčbě infekce způsobené virem lidské imunodeficiency (HIV). Patří do skupiny léků zvaných proteázové inhibitory. PREZISTA působí snížení infekce HIV ve Vašem těle. Zlepší se tak Váš imunitní systém a sníží se riziko rozvoje onemocnění provázejících infekci HIV.

K čemu se přípravek používá?

Tableta PREZISTA 400 miligramů se používá k léčbě dospělých a dětí (od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů) infikovaných HIV a

- kteří dosud neužívali žádné antiretrovirové léky.
- u některých pacientů, kteří již antiretrovirové léky dříve užívali (rozhodne o tom lékař).

Přípravek PREZISTA se musí užívat v kombinaci s nízkou dávkou kobicistatu nebo ritonaviru a dalšími léky proti HIV. Váš lékař Vám vysvětlí, která kombinace léků je pro Vás nejvhodnější.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat

Neužívejte přípravek PREZISTA

- jestliže jste **alergický(á)** na darunavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na kobicistat nebo na ritonavir.
- jestliže trpíte **závažnými jaterními problémy**. Poradte se s lékařem, pokud si nejste jistý(á) mírou závažnosti Vašeho jaterního onemocnění. Mohou být zapotřebí další vyšetření.

Informujte svého lékaře o **všech** lécích, které užíváte, včetně léků užívaných ústy, podávaných inhalací, injekcí nebo aplikovaných na kůži.

Neužívejte přípravek PREZISTA společně s žádným z těchto léčiv

Jestliže užíváte některé z dále uvedených léčiv, poradte se s lékařem, aby Vás převedl na jiný léčivý přípravek.

Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorální (ústí podaný) midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů po srdečním infarktu
<i>Naloxegol</i>	k léčbě zácpy vyvolané opioidy
<i>Dapoxetine</i>	k léčbě předčasné ejakulace
<i>Domperidon</i>	k léčbě pocitu na zvracení a zvracení

Nekombinujte přípravek Prezista s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku PREZISTA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek PREZISTA nevléčí HIV infekci.

U lidí užívajících přípravek PREZISTA mohou přesto propuknout infekce nebo jiná onemocnění provázející HIV infekci. Musíte proto udržovat pravidelný kontakt s Vaším lékařem.

U osob užívajících přípravek PREZISTA se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících přípravek PREZISTA a raltegravir (kvůli HIV infekci) se vyrážky (většinou mírného nebo středního charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

Informujte svého lékaře o Vašem zdravotním stavu PŘED léčbou a BĚHEM léčby

Ujistěte se, že jste zkontroloval(a) následující body a sdělil(a) svému lékaři, zda se Vás některý z těchto bodů týká.

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete užívat přípravek PREZISTA.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Přípravek PREZISTA může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou HIV infekcí a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit

příznaky a projevy zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- Informujte svého lékaře, pokud trpíte **hemofilií**. Přípravek PREZISTA může zvýšit riziko krvácení.
- Sdělte svému lékaři, že jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. užívané k léčbě určitých infekcí).
- Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli **svalové obtíže nebo bolesti kostí**. U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity, obezita a další mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Osteonekróza se projevuje ztuhlostí kloubů, trvalou bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže zpozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Starší osoby

Přípravek PREZISTA byl užíván pouze omezeným počtem nemocných ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poraďte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek PREZISTA užívat.

Děti a dospívající

Tableta PREZISTA 400 miligramů není určena k užívání dětmi mladšími 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 40 kilogramů.

Další léčivé přípravky a přípravek PREZISTA

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Některé léky **nesmíte kombinovat** s přípravkem PREZISTA. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem: „**Přípravek PREZISTA neužívejte společně s žádným z těchto léčiv**“.

PREZISTA se může ve většině případů kombinovat s léky proti HIV, které patří do jiné skupiny [např. NRTIs (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), NNRTIs (ne-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), antagonisté CCR5 a FI (inhibitory fúze)]. Přípravek PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem nebyl testován se všemi PI (proteázovými inhibitory) a s jinými HIV PI se nesmí užívat. V některých případech je nutné změnit dávkování jiných léků. Sdělte proto vždy svému lékaři, zda užíváte jiné léky proti HIV a dodržujte pečlivě lékařova doporučení, které léky se mohou kombinovat.

Účinky přípravku PREZISTA mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky a Váš lékař může požadovat některé další krevní testy. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- *Fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *Dexamethason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (proti HIV infekci)
- *Rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *Sachinavir* (proti HIV infekci).

PREZISTA může ovlivnit účinky jiných léků. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, lidokain, flekainid, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.
- *Apixaban, dabigatran-etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidoogrel* (na snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny.
- Hormonální antikoncepci a substituční hormonální léčbu založenou na estrogenech. Přípravek PREZISTA může snižovat jejich účinek. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Přípravek PREZISTA by mohl zvyšovat riziko, tím že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (na snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum).
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny.
- *Kortikosteroidy včetně betametonu, budesonidu, flutikasonu, mometonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů kůže, očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Tyto léky se obvykle podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech).
- *Salmeterol* (přípravek na léčbu astmatu).
- *Artemether/lumefantrin* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie).
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na erektilní dysfunkci nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané pulmonární arteriální hypertenze)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C)
- *Fentanyl, oxykodon, tramadol* (k léčbě bolesti)
- *Fesoterodin, solifenacin* (k léčbě urologických poruch).

Váš lékař může požadovat některé další krevní testy a může být zapotřebí změnit dávkování některých dalších léků, protože při kombinaci může být změněn jejich léčebný účinek nebo nežádoucí účinky nebo mohou být změněny léčebné nebo nežádoucí účinky přípravku PREZISTA. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Dabigatran-etexilát, edoxaban, warfarin* (na snížení krevní srážlivosti)
- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). Vorikonazol je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu HIV infekce)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* [určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti]
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (přípravek na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů)

- *Metformin* (k léčbě cukrovky typu 2).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

Přípravek PREZISTA s jídlem a pitím

Viz bod 3 „Jak se přípravek PREZISTA užívá“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, informujte neprodleně svého lékaře. Těhotné nebo kojící ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s ritonavirem, pokud jim to lékař výhradně nedoporučil.

Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s kobicistatem.

Ženy užívající přípravek PREZISTA nemají kojit z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití přípravku PREZISTA závratě.

Tablety PREZISTA obsahují oranžovou žlut' (E110), která může vyvolat alergické reakce.

Přípravek PREZISTA obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek PREZISTA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů uvedených v této příbalové informaci nebo podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru bez porady s lékařem.

Po zahájení léčby nesmí být dávka nebo léková forma měněna a léčba nesmí být ukončena bez porady s lékařem.

Tablety PREZISTA 400 miligramů se používají pouze pro dosažení dávkování 800 miligramů denně.

Dávka pro dospělé, kteří dosud neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Obvyklá dávka přípravku PREZISTA je 800 miligramů (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) jednou denně.

Přípravek PREZISTA musíte užívat každý den a vždy v kombinaci se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru a s jídlem. Bez kobicistatu nebo ritonaviru a jídla nemůže PREZISTA správně účinkovat. Jídlo nebo malou svačinu musíte sníst nejdéle 30 minut před užitím přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru. Druh potravin není rozhodující. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek PREZISTA a kobicistat nebo ritonavir užívat bez porady s lékařem.

Pokyny pro dospělé

- Užíjte dvě 400miligramové tablety jednou denně ve stejnou dobu každý den.
- Přípravek PREZISTA užívejte vždy společně se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru.
- Přípravek PREZISTA užívejte s jídlem.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.

- Užívejte další přípravky proti HIV v kombinaci s přípravkem PREZISTA a kobicistatem nebo ritonavirem tak, jak Vám je lékař předepsal.
- Pro užívání dětmi byla vyvinuta perorální suspenze PREZISTA 100 miligramů v mililitru, ale v některých případech ji mohou užívat i dospělí.

Dávka pro dospělé, kteří již užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Dávka je buď:

- 800 miligramů přípravku PREZISTA (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru jednou denně.
NEBO
- 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

Poradte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Dávka pro děti od 3 let podávaná s ritonavirem a od 12 let podávaná s kobicistatem s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů, které nebyly dosud léčeny antiretrovirotiky (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

- Obvyklá dávka přípravku PREZISTA je 800 miligramů (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) se 100 miligramy ritonaviru nebo 150 miligramy kobicistatu jednou denně.

Dávka pro děti od 3 let podávaná s ritonavirem a od 12 let podávaná s kobicistatem s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů, které již užívaly antiretrovirotika (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Dávka je následující:

- 800 miligramů přípravku PREZISTA (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) se 100 miligramy ritonaviru nebo 150 miligramy kobicistatu jednou denně.
NEBO
- 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

Poradte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Pokyny pro děti od 3 let podávání s ritonavirem a od 12 let podávání s kobicistatem, s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů

- Užíjte 800 miligramů přípravku PREZISTA (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) jednou denně ve stejnou dobu každý den.
- Přípravek PREZISTA užívejte vždy společně se 100 miligramy ritonaviru nebo 150 miligramy kobicistatu.
- Přípravek PREZISTA užívejte s jídlem.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Užívejte další přípravky proti HIV v kombinaci s přípravkem PREZISTA a ritonavirem nebo kobicistatem tak, jak Vám je lékař předepsal.

Otevření dětského bezpečnostního uzávěru



Plastiková lahvička je opatřena dětským bezpečnostním uzávěrem.

Uzávěr se otvírá tímto způsobem:

- Stlačte plastický šroubovací uzávěr směrem dolů a současně jím otočte proti směru hodinových ručiček.
- Sejměte odšroubovaný uzávěr.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PREZISTA, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PREZISTA

Pokud to zjistíte v **průběhu 12 hodin**, musíte užít tablety okamžitě. Užívejte vždy s kobicistatem nebo ritonavirem a s jídlem. Pokud si vzpomenete **až po 12 hodinách**, zapomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud budete po užití přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru zvracet

Pokud budete zvracet **do 4 hodin** od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), je nutno co nejdříve s jídlem užít další dávku přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru. Pokud od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), budete zvracet **po více než 4 hodinách**, pak do doby plánovaného užití příští dávky další dávku přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru užít nemusíte.

Pokud si nejste jistý(á) ohledně toho, co dělat pokud vynecháte dávku nebo zvrácíte, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek PREZISTA nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Přípravky k léčbě HIV infekce mohou vést k tomu, že se budete cítit lépe. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek PREZISTA užívat. Nejdříve se poraďte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků

Byly hlášeny problémy s játry, které mohou být občas závažné. Váš lékař Vám udělá krevní testy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA. Jestliže trpíte chronickou hepatitidou (zánětem jater) typu B nebo C, bude Vám Váš lékař kontrolovat krevní testy častěji, protože máte zvýšené riziko rozvoje problémů s játry. Řekněte svému lékaři o projevech a příznacích jaterních problémů. Ty mohou zahrnovat zežloutnutí Vaší kůže, nebo bělma Vašich očí, tmavou moč (barva čaje), světle zbarvenou stolici, nevolnost, zvracení, ztrátu chuti, nebo bolest, bolestivost nebo bolest a nepříjemné pocity na pravé straně pod Vašimi žebry.

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je proto důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil (a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba přípravkem PREZISTA ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení, nevolnost, bolesti nebo nadmutí břicha, trávicí obtíže, plynatost
- bolesti hlavy, únava, závratě, ospalost, snížení citlivosti, brnění nebo bolest rukou nebo nohou, ztráta síly, nemožnost usnout.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý tlukot srdce

- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo sliznice dutiny ústní, pálení žáhy, zvedání se žaludku, sucho v ústech, bolest břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, problémy při močení, časté močení nebo nadměrná tvorba moči, někdy v noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, bolest končetin, řidnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, návaly horka
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, opar
- porucha erekce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- srdeční záchvat, pomalý tlukot srdce, bušení srdce
- porucha zraku
- zimnice, neobvyklý pocit
- pocit zmatenosti a dezorientace, změna nálady, neklid
- mdloba, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- vřídky v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- poranění kůže, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků vyšetření krve nebo moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: nízký počet některých bílých krvinek
- krystaly daronaviru v ledvinách způsobující onemocnění ledvin.

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny jako je PREZISTA.

Jsou to:

- svalové bolesti, bolestivost při tlaku nebo svalová slabost. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek PREZISTA nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PREZISTA obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 400 miligramů (jako ethanolát).
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krospovidon, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastek, oranžovou žlut' (E110).

Jak přípravek PREZISTA vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná, světle oranžová tableta oválného tvaru, na jedné straně je uvedeno TMC a na druhé straně 400MG. V lahvičce z umělé hmoty je 60 tablet.

PREZISTA je také dostupná jako 75 miligramů, 150 miligramů, 600 miligramů a 800 miligramů potahované tablety a perorální suspenze 100 miligramů na mililitr.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie

Výrobce:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

PREZISTA 600 mg potahované tablety darunavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat
3. Jak se přípravek PREZISTA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá

Co je přípravek PREZISTA?

PREZISTA obsahuje léčivou látku darunavir. PREZISTA je antiretrovirový lék užívaný k léčbě infekce způsobené virem lidské imunodeficiency (HIV). Patří do skupiny léků zvaných proteázové inhibitory. PREZISTA působí snížení infekce HIV ve Vašem těle. Zlepší se tak Váš imunitní systém a sníží se riziko rozvoje onemocnění provázejících infekci HIV.

K čemu se přípravek používá?

Přípravek PREZISTA se používá k léčbě dospělých a dětí od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů infikovaných HIV, kteří již dříve užívali jiné antiretrovirové léky.

Přípravek PREZISTA se musí užívat v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru a dalšími léky proti HIV.

Váš lékař Vám vysvětlí, která kombinace léků je pro Vás nejvhodnější.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat

Neužívejte přípravek PREZISTA

- jestliže jste **alergický(á)** na darunavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na ritonavir.
- jestliže trpíte **závažnými jaterními problémy**. Poradte se s lékařem, pokud si nejste jistý(á) mírou závažnosti Vašeho jaterního onemocnění. Mohou být zapotřebí další vyšetření.

Informujte svého lékaře o **všech** lécích, které užíváte, včetně léků užívaných ústy, podávaných inhalací, injekcí nebo aplikovaných na kůži.

Neužívejte přípravek PREZISTA společně s žádným z těchto léčiv

Jestliže užíváte některé z dále uvedených léčiv, poradte se s lékařem, aby Vás převedl na jiný léčivý přípravek.

Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorální (ústí podaný) midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů po srdečním infarktu
<i>Naloxegol</i>	k léčbě zácpy vyvolané opioidy
<i>Dapoxetine</i>	k léčbě předčasné ejakulace
<i>Domperidon</i>	k léčbě pocitu na zvracení a zvracení

Nekombinujte přípravek Prezista s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku PREZISTA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek PREZISTA nevléčí HIV infekci.

U lidí užívajících přípravek PREZISTA mohou přesto propuknout infekce nebo jiná onemocnění provázející HIV infekci. Musíte proto udržovat pravidelný kontakt s Vaším lékařem.

U osob užívajících přípravek PREZISTA se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících přípravek PREZISTA a raltegravir (kvůli HIV infekci) se vyrážky (většinou mírného nebo středního charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

Informujte svého lékaře o Vašem zdravotním stavu PŘED léčbou a BĚHEM léčby

Ujistěte se, že jste zkontroloval(a) následující body a sdělil(a) svému lékaři, zda se Vás některý z těchto bodů týká.

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete užívat přípravek PREZISTA.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Přípravek PREZISTA může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou HIV infekcí a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit

příznaky a projevy zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- Informujte svého lékaře, pokud trpíte **hemofilií**. Přípravek PREZISTA může zvýšit riziko krvácení.
- Sdělte svému lékaři, že jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. užívané k léčbě určitých infekcí).
- Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli **svalové obtíže nebo bolesti kostí**. U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity, obezita a další mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Osteonekróza se projevuje ztuhlostí kloubů, trvalou bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže upozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Starší osoby

Přípravek PREZISTA byl užíván pouze omezeným počtem nemocných ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poraďte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek PREZISTA užívat.

Děti

PREZISTA není určena pro děti mladší 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 15 kilogramů.

Další léčivé přípravky a přípravek PREZISTA

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Některé léky **nesmíte kombinovat** s přípravkem PREZISTA. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem: „**Přípravek PREZISTA neužívejte společně s žádným z těchto léčiv**“.

PREZISTA se může ve většině případů kombinovat s léky proti HIV, které patří do jiné skupiny [např. NRTIs (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), NNRTIs (ne-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), antagonisté CCR5 a FI (inhibitory fúze)]. Přípravek PREZISTA s ritonavirem nebyl testován se všemi PI (proteázovými inhibitory) a s jinými HIV PI se nesmí užívat. V některých případech je nutné změnit dávkování jiných léků. Sdělte proto vždy svému lékaři, zda užíváte jiné léky proti HIV a dodržujte pečlivě lékařova doporučení, které léky se mohou kombinovat.

Účinky přípravku PREZISTA mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky a Váš lékař může požadovat některé další krevní testy. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- *Fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *Dexamethason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (proti HIV infekci)
- *Rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *Sachinavir* (proti HIV infekci).

PREZISTA může ovlivnit účinky jiných léků. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, lidokain, flekainid, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.

- *Apixaban, dabigatran-etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidoogrel* (na snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny.
- Hormonální antikoncepci a substituční hormonální léčbu založenou na estrogenech. Přípravek PREZISTA může snižovat jejich účinek. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Přípravek PREZISTA by mohl zvyšovat riziko, tím že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (na snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny.
- *Kortikosteroidy včetně betametonu, budesonidu, flutikasonu, mometonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů kůže, očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Tyto léky se obvykle podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech)
- *Salmeterol* (přípravek na léčbu astmatu)
- *Artemether/lumefantrín* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na erektilní dysfunkci nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané pulmonární arteriální hypertenze).
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C)
- *Fentanyl, oxycodon, tramadol* (k léčbě bolesti)
- *Fesoterodin, solifenacin* (k léčbě urologických poruch).

Váš lékař může požadovat některé další krevní testy a může být zapotřebí změnit dávkování některých dalších léků, protože při kombinaci může být změněn jejich léčebný účinek nebo nežádoucí účinky nebo mohou být změněny léčebné nebo nežádoucí účinky přípravku PREZISTA. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Dabigatran-etexilát, edoxaban, warfarin* (na snížení krevní srážlivosti)
- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). Vorikonazol je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu HIV infekce)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* [určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti]
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (přípravek na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

Přípravek PREZISTA s jídlem a pitím
Viz bod 3 „Jak se přípravek PREZISTA užívá“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, informujte neprodleně svého lékaře. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s ritonavirem, pokud jim to lékař výhradně nedoporučil. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s kobicistatem.

Ženy užívající přípravek PREZISTA nemají kojit z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití přípravku PREZISTA závratě.

Tablety PREZISTA obsahují oranžovou žlut' (E110), která může vyvolat alergické reakce.

Přípravek PREZISTA obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek PREZISTA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů uvedených v této příbalové informaci nebo podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání přípravku PREZISTA a ritonaviru bez rady s lékařem.

Po zahájení léčby nesmí být dávka nebo léková forma měněna a léčba nesmí být ukončena bez rady s lékařem.

Dávka pro dospělé, kteří dříve neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Budete potřebovat odlišnou dávku přípravku PREZISTA, které nelze docílit pomocí těchto 600 mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku PREZISTA.

Dávka pro dospělé, kteří dříve užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Dávka je buď:

- 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně. NEBO
- 800 miligramů přípravku PREZISTA (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Tablety PREZISTA 400 miligramů a 800 miligramů se užívají pouze pro zajištění 800miligramového dávkování.

Poraďte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Pokyny pro dospělé

- Přípravek PREZISTA užívejte vždy společně s ritonavirem. Přípravek PREZISTA nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Ráno užívejte jednu 600miligramovou tabletu přípravku PREZISTA společně se 100 miligramy ritonaviru.
- Večer užívejte jednu 600miligramovou tabletu přípravku PREZISTA společně se 100 miligramy ritonaviru.

- Přípravek PREZISTA užívejte s jídlem. Přípravek PREZISTA nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Tablety přípravku PREZISTA 75 miligramů a 150 miligramů a perorální suspenze obsahující 100 miligramů v mililitru byly vyvinuty k použití u dětí, ale v některých případech je mohou užívat i dospělí.

Dávka pro děti od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které nebyly dosud léčeny antiretroviroty (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí správnou denní dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Tato dávka nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé 800 miligramů přípravku PREZISTA se 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí kolik tablet PREZISTA a kolik ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí Vaše dítě užívat.

Tělesná hmotnost	Jedna dávka přípravku PREZISTA je	Jedna dávka ritonaviru^a je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

Dávka pro děti od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které již dříve byly léčeny antiretroviroty (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí vhodnou dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Lékař určí, zda je pro dítě vhodné dávkování jednou denně nebo dvakrát denně. Tato dávka nesmí přesáhnout dávku doporučenou pro dospělé, což je 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně nebo 800 miligramy přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Pro zajištění vhodného dávkování jsou dostupné tablety o nižší síle. Je dostupná také PREZISTA perorální suspenze. Váš lékař určí, zda jsou pro dítě vhodné tablety nebo perorální suspenze.

Dávkování dvakrát denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka je
mezi 15 a 30 kilogramy	375 miligramů přípravku PREZISTA + 50 miligramů ritonaviru dvakrát denně
mezi 30 a 40 kilogramy	450 miligramů přípravku PREZISTA + 60 miligramů ritonaviru dvakrát denně
více než 40 kilogramů	600 miligramů přípravku PREZISTA + 100 miligramů ritonaviru dvakrát denně

* Váš dětský lékař rozhodne o tom, jestli může být u dětí od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů podávána PREZISTA 800 miligramů jednou denně. Tato dávka nemůže být docílena pomocí těchto 600 mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku PREZISTA.

Dávkování jednou denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka přípravku PREZISTA je	Jedna dávka ritonaviru^a je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
Více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

Pokyny pro děti

Dítě musí přípravek PREZISTA užívat vždy s ritonavirem. Přípravek PREZISTA nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.

- Dítě musí užívat stanovené dávky přípravku PREZISTA a ritonaviru dvakrát denně nebo jednou denně.

- Jestliže je předepsán přípravek PREZISTA dvakrát denně, dítě musí užívat jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Váš dětský lékař určí vhodný dávkovací režim pro Vaše dítě.
- Dítě musí přípravek PREZISTA užívat vždy s jídlem. Přípravek PREZISTA nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Dítě musí tablety zapít například vodou nebo mlékem.
- Tablety přípravku PREZISTA 75 miligramů a 150 miligramů a 100 miligram/mililitr perorální suspenze byly vyvinuty k použití u dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kilogramů, ale v některých případech je také lze užívat.

Otevření dětského bezpečnostního uzávěru



Plastiková lahvička je opatřena dětským bezpečnostním uzávěrem.

Uzávěr se otvírá tímto způsobem:

- Stlačte plastický šroubovací uzávěr směrem dolů a současně jím otočte proti směru hodinových ručiček.
- Sejměte odšroubovaný uzávěr.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PREZISTA, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PREZISTA

Pokud to zjistíte v **průběhu 6 hodin**, musíte užít tablety okamžitě. Užívejte vždy s ritonavirem a s jídlem. Pokud si vzpomenete **až po 6 hodinách**, zapomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud budete po užití přípravku PREZISTA a ritonaviru zvracet

Pokud budete zvracet **do 4 hodin** od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), je nutno co nejdříve s jídlem užít další dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru. Pokud od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), budete zvracet **po více než 4 hodinách**, pak do doby plánovaného užití příští dávky další dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru užít nemusíte.

Pokud si nejste jistý(á) ohledně toho, co dělat pokud vynecháte dávku nebo zvrácíte, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek PREZISTA nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Přípravky k léčbě HIV infekce mohou vést k tomu, že se budete cítit lépe. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek PREZISTA užívat. Nejdříve se poraďte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků

Byly hlášeny problémy s játry, které mohou být občas závažné. Váš lékař Vám udělá krevní testy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA. Jestliže trpíte chronickou hepatitidou (zánětem jater) typu B nebo C, bude Vám Váš lékař kontrolovat krevní testy častěji, protože máte zvýšené riziko rozvoje problémů s játry. Řekněte svému lékaři o projevech a příznacích jaterních problémů. Ty mohou zahrnovat zežloutnutí Vaší kůže, nebo bělma Vašich očí, tmavou moč (barva čaje), světle zbarvenou

stolici, nevolnost, zvracení, ztrátu chuti, nebo bolest, bolestivost nebo bolest a nepříjemné pocity na pravé straně pod Vašimi žebry.

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je proto důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba přípravkem PREZISTA ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení, nevolnost, bolesti nebo nadmutí břicha, trávicí obtíže, plynatost
- bolesti hlavy, únava, závratě, ospalost, snížení citlivosti, brnění nebo bolest rukou nebo nohou, ztráta síly, nemožnost usnout.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý tlukot srdce
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo sliznice dutiny ústní, pálení žáhy, zvedání se žaludku, sucho v ústech, bolest břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, problémy při močení, časté močení nebo nadměrná tvorba moči, někdy v noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, bolest končetin, řidnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, návaly horka
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, opar
- porucha erekce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- srdeční záchvat, pomalý tlukot srdce, bušení srdce
- porucha zraku
- zimnice, neobvyklý pocit
- pocit zmatenosti a dezorientace, změna nálady, neklid
- mdloba, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- vřídky v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- poranění kůže, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků vyšetření krve nebo moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: nízký počet některých bílých krvinek
- krystaly daronaviru v ledvinách způsobující onemocnění ledvin.

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny jako je PREZISTA.

Jsou to:

- svalové bolesti, bolestivost při tlaku nebo svalová slabost. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek PREZISTA nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PREZISTA obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 600 miligramů (jako ethanolát).
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krospovidon, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastek, oranžovou žlut' (E110).

Jak přípravek PREZISTA vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná, oranžová tableta oválného tvaru, na jedné straně je uvedeno TMC a na druhé straně 600MG. V lahvičce z umělé hmoty je 60 tablet.

PREZISTA je také dostupná jako 75 miligramů, 150 miligramů, 400 miligramů a 800 miligramů potahované tablety a perorální suspenze 100 miligramů na mililitr.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie

Výrobce:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

PREZISTA 800 mg potahované tablety darunavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat
3. Jak se přípravek PREZISTA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PREZISTA a k čemu se používá

Co je přípravek PREZISTA?

PREZISTA obsahuje léčivou látku darunavir. PREZISTA je antiretrovirový lék užívaný k léčbě infekce způsobené virem lidské imunodeficiency (HIV). Patří do skupiny léků zvaných proteázové inhibitory. PREZISTA působí snížení infekce HIV ve Vašem těle. Zlepší se tak Váš imunitní systém a sníží se riziko rozvoje onemocnění provázejících infekci HIV.

K čemu se přípravek používá?

Tableta PREZISTA 800 mg se používá k léčbě dospělých a dětí (od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů) infikovaných HIV a

- kteří dosud neužívali žádné antiretrovirové léky.
- u některých pacientů, kteří již antiretrovirové léky dříve užívali (rozhodne o tom lékař).

Přípravek PREZISTA se musí užívat v kombinaci s nízkou dávkou kobicistatu nebo ritonaviru a dalšími léky proti HIV. Váš lékař Vám vysvětlí, která kombinace léků je pro Vás nejvhodnější.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREZISTA užívat

Neužívejte přípravek PREZISTA

- jestliže jste **alergický(á)** na darunavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na kobicistat nebo ritonavir.
- jestliže trpíte **závažnými jaterními problémy**. Poradte se s lékařem, pokud si nejste jistý(á) mírou závažnosti Vašeho jaterního onemocnění. Mohou být zapotřebí další vyšetření.

Informujte svého lékaře o **všech** lécích, které užíváte, včetně léků užívaných ústy, podávaných inhalací, injekcí nebo aplikovaných na kůži.

Neužívejte přípravek PREZISTA společně s žádným z těchto léčiv

Jestliže užíváte některé z dále uvedených léčiv, poradte se s lékařem, aby Vás převedl na jiný léčivý přípravek.

Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorální (ústí podaný) midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů po srdečním infarktu
<i>Naloxegol</i>	k léčbě zácpy vyvolané opioidy
<i>Dapoxetine</i>	k léčbě předčasné ejakulace
<i>Domperidon</i>	k léčbě pocitu na zvracení a zvracení

Nekombinujte přípravek Prezista s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku PREZISTA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek PREZISTA nevléčí HIV infekci.

U lidí užívajících přípravek PREZISTA mohou přesto propuknout infekce nebo jiná onemocnění provázející HIV infekci. Musíte proto udržovat pravidelný kontakt s Vaším lékařem.

U osob užívajících přípravek PREZISTA se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících přípravek PREZISTA a raltegravir (kvůli HIV infekci) se vyrážky (většinou mírného nebo středního charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

Informujte svého lékaře o Vašem zdravotním stavu PŘED léčbou a BĚHEM léčby

Ujistěte se, že jste zkontroloval(a) následující body a sdělil(a) svému lékaři, zda se Vás některý z těchto bodů týká.

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete užívat přípravek PREZISTA.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Přípravek PREZISTA může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou HIV infekcí a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit

příznaky a projevy zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- Informujte svého lékaře, pokud trpíte **hemofilií**. Přípravek PREZISTA může zvýšit riziko krvácení.
- Sdělte svému lékaři, že jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. užívané k léčbě určitých infekcí).
- Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli **svalové obtíže nebo bolesti kostí**. U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity, obezita a další mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Osteonekróza se projevuje ztuhlostí kloubů, trvalou bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže zpozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Starší osoby

Přípravek PREZISTA byl užíván pouze omezeným počtem nemocných ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poraďte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek PREZISTA užívat.

Děti a dospívající

Tableta PREZISTA 800 miligramů není určena k užívání dětmi mladšími 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 40 kilogramů.

Další léčivé přípravky a přípravek PREZISTA

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Některé léky **nesmíte kombinovat** s přípravkem PREZISTA. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem: „**Přípravek PREZISTA neužívejte společně s žádným z těchto léčiv**“.

PREZISTA se může ve většině případů kombinovat s léky proti HIV, které patří do jiné skupiny [např. NRTIs (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), NNRTIs (ne-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), antagonisté CCR5 a FI (inhibitory fúze)]. Přípravek PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem nebyl testován se všemi PI (proteázovými inhibitory) a s jinými HIV PI se nesmí užívat. V některých případech je nutné změnit dávkování jiných léků. Sdělte proto vždy svému lékaři, zda užíváte jiné léky proti HIV a dodržujte pečlivě lékařova doporučení, které léky se mohou kombinovat.

Účinky přípravku PREZISTA mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky a Váš lékař může požadovat některé další krevní testy. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- *Fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *Dexamethason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (proti HIV infekci)
- *Rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *Sachinavir* (proti HIV infekci).

PREZISTA může ovlivnit účinky jiných léků. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, lidokain, flekainid, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.
- *Apixaban, dabigatran-etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidoogrel* (na snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny.
- Hormonální antikoncepci a substituční hormonální léčbu založenou na estrogenech. Přípravek PREZISTA může snižovat jejich účinek. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Přípravek PREZISTA by mohl zvyšovat riziko, tím že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (na snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny.
- *Kortikosteroidy včetně betametonu, budesonidu, flutikasonu, mometonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů kůže, očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Tyto léky se obvykle podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech)
- *Salmeterol* (přípravek na léčbu astmatu)
- *Artemether/lumefantrin* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na erektilní dysfunkci nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané pulmonární arteriální hypertenze).
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C)
- *Fentanyl, oxykodon, tramadol* (k léčbě bolesti)
- *Fesoterodin, solifenacin* (k léčbě urologických poruch).

Váš lékař může požadovat některé další krevní testy a může být zapotřebí změnit dávkování některých dalších léků, protože při kombinaci může být změněn jejich léčebný účinek nebo nežádoucí účinky nebo mohou být změněny léčebné nebo nežádoucí účinky přípravku PREZISTA. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Dabigatran-etexilát, edoxaban, warfarin* (na snížení krevní srážlivosti)
- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). Vorikonazol je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu HIV infekce)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* [určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti]
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (přípravek na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů)

- *Metformin* (k léčbě cukrovky typu 2).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

Přípravek PREZISTA s jídlem a pitím

Viz bod 3 „Jak se přípravek PREZISTA užívá“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, informujte neprodleně svého lékaře. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s ritonavirem, pokud jim to lékař výhradně nedoporučil. Těhotné ženy nemají užívat přípravek PREZISTA s kobicistatem.

Ženy užívající přípravek PREZISTA nemají kojit z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití přípravku PREZISTA závratě.

Přípravek PREZISTA obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek PREZISTA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů uvedených v této příbalové informaci nebo podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru bez porady s lékařem.

Po zahájení léčby nesmí být dávka nebo léková forma měněna a léčba nesmí být ukončena bez porady s lékařem.

Tablety PREZISTA 800 miligramů jsou určeny pro dávkování jednou denně.

Dávka pro dospělé, kteří dosud neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Obvyklá dávka přípravku PREZISTA je 800 miligramů (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) jednou denně.

Přípravek PREZISTA musíte užívat každý den a vždy v kombinaci se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru a s jídlem. Bez kobicistatu nebo ritonaviru a jídla nemůže PREZISTA správně účinkovat. Jídlo nebo malou svačinu musíte sníst nejdéle 30 minut před užitím přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru. Druh potravin není rozhodující. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek PREZISTA a kobicistat nebo ritonavir užívat bez porady s lékařem.

Pokyny pro dospělé

- Užijte jednu 800miligramovou tabletu jednou denně ve stejnou dobu každý den.
- Přípravek PREZISTA užívejte vždy společně se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru.
- Přípravek PREZISTA užívejte s jídlem.
- Tabletou spolkněte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Užívejte další přípravky proti HIV v kombinaci s přípravkem PREZISTA a kobicistatem nebo ritonavirem tak, jak Vám je lékař předepsal.

- Pro užívání dětmi byla vyvinuta perorální suspenze PREZISTA 100 miligramů v mililitru, ale v některých případech ji mohou užívat i dospělí.

Dávka pro dospělé, kteří již užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Dávka je buď:

- 800 miligramů přípravku PREZISTA (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru jednou denně.
NEBO
- 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

Poradte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Dávka pro děti od 3 let podávaná s ritonavirem a od 12 let podávaná s kobicistatem s tělesnou motností vyšší než 40 kilogramů, které nebyly dosud léčeny antiretrovirotiky (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

- Obvyklá dávka přípravku PREZISTA je 800 miligramů (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) se 100 miligramy ritonaviru nebo 150 miligramy kobicistatu jednou denně.

Dávka pro děti od 3 let podávaná s ritonavirem a od 12 let podávaná s kobicistatem s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů, které již užívaly antiretrovirotika (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Dávka je následující:

- 800 miligramů přípravku PREZISTA (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) se 100 miligramy ritonaviru nebo 150 miligramy kobicistatu jednou denně.
NEBO
- 600 miligramů přípravku PREZISTA spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

Poradte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Pokyny pro děti od 3 let podávání s ritonavirem a od 12 let podávání s kobicistatem, s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů

- Užíjte 800 miligramů přípravku PREZISTA (2 tablety obsahující 400 miligramů přípravku PREZISTA nebo 1 tableta obsahující 800 miligramů přípravku PREZISTA) jednou denně ve stejnou dobu každý den.
- Přípravek PREZISTA užívejte vždy společně se 100 miligramy ritonaviru nebo 150 mg kobicistatu.
- Přípravek PREZISTA užívejte s jídlem.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Užívejte další přípravky proti HIV v kombinaci s přípravkem PREZISTA a ritonavirem nebo kobicistatem tak, jak Vám je lékař předepsal.

Otevření dětského bezpečnostního uzávěru



Plastiková lahvička je opatřena dětským bezpečnostním uzávěrem.

Uzávěr se otvírá tímto způsobem:

- Stlačte plastický šroubovací uzávěr směrem dolů a současně jím otočte proti směru hodinových ručiček.
- Sejměte odšroubovaný uzávěr.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PREZISTA, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PREZISTA

Pokud to zjistíte v **průběhu 12 hodin**, musíte užít tablety okamžitě. Užívejte vždy s kobicistatem nebo ritonavirem a s jídlem. Pokud si vzpomenete **až po 12 hodinách**, zapomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud budete po užití přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru zvracet

Pokud budete zvracet **do 4 hodin** od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), je nutno co nejdříve s jídlem užít další dávku přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru. Pokud od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), budete zvracet **po více než 4 hodinách**, pak do doby plánovaného užití příští dávky další dávku přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru užít nemusíte.

Pokud si nejste jistý(á) ohledně toho, co dělat pokud vynecháte dávku nebo zvrácíte, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek PREZISTA nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Přípravky k léčbě HIV infekce mohou vést k tomu, že se budete cítit lépe. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek PREZISTA užívat. Nejdříve se poraďte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků

Byly hlášeny problémy s játry, které mohou být občas závažné. Váš lékař Vám udělá krevní testy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA. Jestliže trpíte chronickou hepatitidou (zánětem jater) typu B nebo C, bude Vám Váš lékař kontrolovat krevní testy častěji, protože máte zvýšené riziko rozvoje problémů s játry. Řekněte svému lékaři o projevech a příznacích jaterních problémů. Ty mohou zahrnovat zežloutnutí Vaší kůže, nebo bělma Vašich očí, tmavou moč (barva čaje), světle zbarvenou stolici, nevolnost, zvracení, ztrátu chuti, nebo bolest, bolestivost nebo bolest a nepříjemné pocity na pravé straně pod Vašimi žebry.

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je proto důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba přípravkem PREZISTA ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení, nevolnost, bolesti nebo nadmutí břicha, trávicí obtíže, plynatost
- bolesti hlavy, únava, závratě, ospalost, snížení citlivosti, brnění nebo bolest rukou nebo nohou, ztráta síly, nemožnost usnout.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý tlukot srdce

- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo sliznice dutiny ústní, pálení žáhy, zvedání se žaludku, sucho v ústech, bolest břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, problémy při močení, časté močení nebo nadměrná tvorba moči, někdy v noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, bolest končetin, řidnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, návaly horka
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, opar
- porucha erekce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- srdeční záchvat, pomalý tlukot srdce, bušení srdce
- porucha zraku
- zimnice, neobvyklý pocit
- pocit zmatenosti a dezorientace, změna nálady, neklid
- mdloba, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- vřídky v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- poranění kůže, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků vyšetření krve nebo moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: nízký počet některých bílých krvinek
- krystaly daronaviru v ledvinách způsobující onemocnění ledvin.

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny jako je PREZISTA.

Jsou to:

- svalové bolesti, bolestivost při tlaku nebo svalová slabost. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PREZISTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek PREZISTA nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PREZISTA obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 800 miligramů (jako ethanolát).
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krospovidon, magnesium-stearát, hypromelosa. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastek, červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek PREZISTA vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná, tmavě červená tableta oválného tvaru, na jedné straně je uvedeno T a na druhé straně 800. V lahvičce z umělé hmoty je 30 tablet. Tablety PREZISTA 800 miligramů jsou dostupné v baleních obsahujících jednu lahvičku nebo tři lahvičky v krabičce.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

PREZISTA je také dostupná jako 75 miligramů, 150 miligramů, 400 miligramů a 600 miligramů potahované tablety a perorální suspenze 100 miligramů na mililitr.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie

Výrobce:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
A.E.B.E.
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.