

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREZISTA 100 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga milliliiter suukaudset suspensiooni sisaldab 100 mg darunaviiri (etanolaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: naatriummetüülparahüdroksübensoaat (E219) 3,43 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon

Valge kuni koorekarva läbipaistmatu suspensioon

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

PREZISTA on manustamisel koos väikese annuse ritonaviiriga näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooniga patsientide raviks täiskasvanutel ja vähemalt 3-aastastel ning vähemalt 15 kg kehakaaluga lastel (vt lõik 4.2).

PREZISTA on manustamisel koos kobitsistaadiga näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooniga täiskasvanute ja noorukite (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 40 kg) raviks (vt lõik 4.2).

Enne ravi alustamist PREZISTA ja kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga tuleb arvesse võtta patsiendi varasemat ravianamneesi ning erinevate ravimitega seotud mutatsioonide tüüpe. Ravis tuleks võimalusel juhinduda genotüübi või fenotüübi testimisel saadud tulemustest ning varasematest raviskeemidest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega tervishoiutöötaja. Pärast ravi alustamist PREZISTA'ga tuleb patsientidele soovitada, et nad ei muudaks annust, ravimvormi ega katkestaks ravi, ilma et nad oleksid nõu pidanud oma tervishoiutöötajaga.

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas selle farmakokineetilise toime võimendamiseks kasutatakse seda koos ritonaviiri või kobitsistaadiga. Darunaviiril võivad seega olla erinevad vastunäidustused ja soovitusel samal ajal kasutatavate ravimite suhtes, sõltuvalt sellest, kas selle toime tugevdamiseks kasutatakse ritonaviiri või kobitsistaadi (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Annustamine

PREZISTA't tuleb alati manustada suu kaudu koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga (farmakokineetikat võimendav ravim) ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seetõttu tuleb enne PREZISTA'ga ravi alustamist tutvuda vastavalt kas kobitsistaadi või ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega. Kobitsistaat ei ole näidustatud kaks korda ööpäevas raviskeemis ega kasutamiseks alla 12-aastastel lastel kehakaaluga vähem kui 40 kg.

RVR-i varem mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Soovitav annustamisskeem on 800 mg üks kord ööpäevas manustatuna koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas või koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas ja koos toiduga.

RVR-i varem saanud täiskasvanud patsiendid

Soovitav annustamisskeem on 600 mg kaks korda ööpäevas manustatuna koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas ja koos toiduga.

Annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas või koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga võib kasutada patsientidel, kellel esineb eelnev kokkupuude antiretroviraalsete ravimitega, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$.

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

Kui HIV-1 genotüüpi ei saa määrata, on PREZISTA soovitatavaks annustamisskeemiks 600 mg kaks korda ööpäevas manustatuna koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas ja koos toiduga.

RVR-i varem mittesaanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)

Kehakaalul põhinev PREZISTA annus lastel, võetuna koos toiduga manustatava ritonaviiri või kobitsistaadiga on toodud alljärgnevas tabelis. PREZISTA'ga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

PREZISTA ja ritonaviiri^a või kobitsistaadi^b soovitatav annus varem ravi mittesaanud lastele (3- kuni 17-aastased)	
Kehakaal (kg)	Annus (üks kord ööpäevas koos toiduga)
≥ 15 kg kuni < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA't / 100 mg (1,2 ml) ritonaviiri üks kord ööpäevas
≥ 30 kg kuni < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA't / 100 mg (1,2 ml) ritonaviiri üks kord ööpäevas
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA't / 100 mg (1,2 ml) ritonaviiri üks kord ööpäevas või 800 mg (8 ml) PREZISTA't / 150 mg (tablett) kobitsistaadi ^b üks kord ööpäevas

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg/ml

^b 12-aastased ja vanemad noorukid

^c ümardatud suspensiooni annustamise lihtsustamiseks

RVR-i varem saanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)

Tavaliselt soovitatakse PREZISTA't võtta koos ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koos toiduga.

Patsientidel, kellel on eelnev kokkupuude antiretroviraalsete ravimitega, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kellel plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$, võib kasutada PREZISTA koos ritonaviiri või kobitsistaadiga annustamisskeemi üks kord ööpäevas koos toiduga.

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

Allolevas tabelis on toodud koos ritonaviiri või kobitsistaadiga võetava PREZISTA annus lastel kehakaalu alusel. PREZISTA ja väikese annuses ritonaviiri soovitatavad annused ei tohi ületada täiskasvanutele soovitatavat annust (600/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/100 mg üks kord ööpäevas). Koos kobitsistaadiga võetava PREZISTA annus 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga vähemalt 40 kg on 800/150 mg üks kord ööpäevas koos toiduga. PREZISTA'ga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

PREZISTA ja ritonaviiri^a või kobitsistaadi^b soovitatav annus varem ravi saanud lastele (3- kuni 17-aastased)		
Kehakaal (kg)	Annus (üks kord ööpäevas koos toiduga)	Annus (kaks korda ööpäevas koos toiduga)
≥ 15 kg kuni < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA't / 100 mg (1,2 ml) ritonaviiri üks kord ööpäevas	380 mg (3,8 ml) PREZISTA't / 50 mg (0,6 ml) ritonaviiri kaks korda ööpäevas
≥ 30 kg kuni < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA't / 100 mg (1,2 ml) ritonaviiri üks kord ööpäevas	460 mg (4,6 ml) PREZISTA't / 60 mg (0,8 ml) ritonaviiri kaks korda ööpäevas
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA't / 100 mg (1,2 ml) ritonaviiri üks kord ööpäevas või 800 mg (8 ml) PREZISTA't / 150 mg (tablett) kobitsistaadi ^b üks kord ööpäevas	600 mg (6 ml) PREZISTA't / 100 mg (1,2 ml) ritonaviiri kaks korda ööpäevas

^a ritonaviiri suukaudse lahusega: 80 mg/ml

^b 12-aastased ja vanemad noorukid

^c ümardatud suspensiooni annustamise lihtsustamiseks

RVR-i varem saanud patsientidel on soovitatav HIV genotüübi testimine. Kuid kui HIV genotüübi testimine ei ole võimalik, soovatakse HIV proteaasi inhibiitoreid varem mittesaanud lastele PREZISTA (võetuna koos ritonaviiri või kobitsistaadiga) annustamisskeemi üks kord ööpäevas ja HIV proteaasi inhibiitoreid varem saanud lastele PREZISTA ja ritonaviiri annustamisskeemi kaks korda ööpäevas.

PREZISTA suukaudset suspensiooni saab kasutada patsientidel, kes ei saa PREZISTA tablette neelata. PREZISTA on müügil ka 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg ja 800 mg õhukese polümeerikattega tablettidena.

Nõuanne vahelejäänud annuste kohta

Alljärgnev juhend põhineb darunaviiri poolestusajal kobitsistaadi või ritonaviiriga koosmanustamisel ning soovituslikul ligikaudu 12-tunnisel (kaks korda ööpäevas) või ligikaudu 24-tunnisel (üks kord ööpäevas) annustamisintervallil.

- Kui PREZISTA ja/või ritonaviiri annus on kaks korda ööpäevas manustamise korral hilinevad tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 6 tundi, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks ettenähtud PREZISTA ja ritonaviiri annuse koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 6 tundi, siis vahelejäänud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima oma tavalist ravimi võtmise skeemi.
- Kui PREZISTA ja/või kobitsistaadi või ritonaviiri annus on üks kord ööpäevas manustamise korral hilinevad tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 12 tundi, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks ettenähtud PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri annuse koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 12 tundi, siis vahelejäänud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima oma tavalist ravimi võtmise skeemi.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta koos toiduga uus PREZISTA annus koos kobitsistaadi või ritonaviiriga. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast ravimi võtmist, ei ole tal vaja võtta uut PREZISTA annust koos kobitsistaadi või ritonaviiriga enne kui järgmisel tavapärasel raviskeemis määratud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed kasutamisel selles vanusegrupis on piiratud ja seetõttu peab PREZISTA't selles vanusegrupis kasutama ettevaatusega (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseeritakse maksa kaudu. Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientide korral ei ole vaja annustamist kohandada, siiski tuleb PREZISTA kasutamisel olla ettevaatlik. Ei ole andmeid farmakokineetika kohta raske maksakahjustuse korral. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri plasmakontsentratsioon suureneda ning ohutusprofiil halveneda. Seetõttu ei tohi raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsiendid PREZISTA't kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kobitsistaati ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seega ei saa nendel patsientidel anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks.

Kobitsistaat inhibeerib kreatiniini tubulaarset sekretsiooni ja võib põhjustada seerumi kreatiniinisalduse mõõdukat suurenemist ja kreatiniini kliirensi mõõdukat vähenemist. Seetõttu võib kreatiniini kliirensi kasutamine neerude eritusmahu hindamiseks olla eksitav. Kui mis tahes ravimite (nt emtritsitaabin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil (fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina) või adefoviirdipovoksiil) annuse kohandamine sõltub kreatiniini kliirensist, ei tohi seetõttu kobitsistaatravi darunaviiri farmakokineetilise võimendajana alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on väiksem kui 70 ml/min.

Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Lapsed

PREZISTA't ei tohi kasutada:

- alla 3-aastastel lastel ohutusega seotud probleemide tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3) ega
- alla 15 kg kaaluvatel patsientidel, sest selles populatsioonis ei ole piisaval arvul patsientidel annus kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

3...11-aastastel lastel kehakaaluga < 40 kg ei tohi PREZISTA't koos kobitsistaadiga kasutada, sest nende laste puhul ei ole kasutatavat kobitsistaadi annust kindlaks tehtud (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Raseduse ja sünnitusjärgsel ajal ei ole darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine vajalik.

PREZISTA't/ritonaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimalikku kahju (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2).

Ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi PREZISTA/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal PREZISTA/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda PREZISTA/ritonaviiri kasutamist.

Manustamisviis

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid PREZISTA't koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga 30 minuti jooksul pärast toidukorra lõppu. Toidu omadused ei mõjuta ekspositsiooni darunaviirile (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

PREZISTA suspensiooni manustatakse suukaudselt. Enne iga annuse manustamist loksutada pudelit korralikult. Ravimiga kaasasolevat suukaudseks manustamiseks mõeldud pipetti ei ole lubatud kasutada ühegi teise ravimi jaoks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsiendid.

Samaaegne kasutamine mis tahes järgmise ravimiga, kuna eeldatav on darunaviiri, ritonaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemine ning võimalik ravitoime kadumine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kehtib ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta:

- Kombinatsioonravim, mis sisaldab lopinaviiri/ritonaviiri (vt lõik 4.5);
- Tugevad CYP3A indutseerijad, nagu rifampitsiin ja naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed ravimid. Koosmanustamine vähendab eeldatavalt darunaviiri, ritonaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsioone, mis võib põhjustada ravitoime kadumist ja resistentsuse teket (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kehtib kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta ja mitte ritonaviiriga võimendatud darunaviiri kohta:

- Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induktsiooni suhtes kui ritonaviiriga võimendatud darunaviir. Samaaegne kasutamine tugevate CYP3A indutseerijatega on vastunäidustatud, sest see võib vähendada kobitsistaadi ja darunaviiri ekspositsiooni ning viia terapeutilise toime kadumiseni. Tugevad CYP3A indutseerijad on näiteks karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviir inhibeerib nende toimeainete, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st, eritumist, mis põhjustab samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu on vastunäidustatud samaaegne ravi selliste ravimitega, mille suurenenud plasmakontsentratsioonid on seotud raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega. Need toimeaineid hõlmavad järgmisi ravimeid:

- alfusosiin;
- amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin;
- astemisool, terfenadiin;
- kolhitsiin, kui seda kasutatakse neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.5);
- tungaltera derivaadid (nt dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergonoviin);
- elbasviir/grasopreviir;
- tsisapriid;
- dapoksetiin;
- domperidoon;
- naloksegoon;
- lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin, sertindool (vt lõik 4.5);
- triasolaam, suukaudne midasolaam (vt lõik 4.5, parenteraalselt manustatava midasolaami ettevaatusabinõud);
- sildenafil – kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, avanafiil;
- simvastatiin, lovastatiin, lomitapiid (vt lõik 4.5);
- tikagreloor (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Soovitav on regulaarselt kontrollida viroloogilist ravivastust. Viroloogilise vastuse vähesuse või puudumise tingimustes tuleb läbi viia resistentsuse uuring.

PREZISTA't tuleb alati kasutada suukaudselt koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga kui tema farmakokineetikat võimendava ravimiga ning koos teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Enne ravi alustamist PREZISTA'ga tuleb vajaduse korral lugeda kobitsistaadi ja ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri annuse suurendamine üle lõigus 4.2 ettenähtud annuse ei mõjutanud oluliselt darunaviiri kontsentratsiooni. Kobitsistaadi või ritonaviiri annuse muutmine ei ole soovitatav.

Darunaviir seondub valdavalt α_1 -happelse glükoproteiiniga. Selline valguga seondumine on kontsentratsioonist sõltuv, viidates seondumise küllastumisele. Seega ei saa välistada tugevalt α_1 -happelse glükoproteiiniga seonduvate ravimite väljatõrjumist nende sidumiskohtadest (vt lõik 4.5).

RVR-i varem saanud patsiendid – annustamine üks kord ööpäevas

PREZISTA't koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga üks kord ööpäevas ei tohi kasutada RVR-i varem saanud patsientidel, kellel esineb üks või rohkem darunaviiri resistentsusega kaasnev mutatsioon (DRV-RAM) või HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ koopiat/ml või CD4+ rakkude hulk $< 100 \text{ rakku} \times 10^6/\text{l}$ (vt lõik 4.2). Selles populatsioonis ei ole uuritud teisi kombinatsioone optimeeritud foonravi (OBR, *optimised background regimen*) skeemiga kui ≥ 2 NRTI-d. Andmed patsientide kohta, kellel HIV-1 klaid ei ole B, on piiratud (vt lõik 5.1).

Lapsed

PREZISTA't ei soovitata kasutada alla 3-aastastel või alla 15 kg kehakaaluga lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Rasedus

PREZISTA't/ritonaviiri tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku kahju. Ettevaatus on vajalik rasedatel, kes kasutavad samal ajal teisi ravimeid, mis võivad darunaviiri ekspositsiooni vähendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

On tõestatud, et ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab darunaviiri madalat ekspositsiooni, kusjuures $C_{\min}$ tase langeb ligikaudu 90% (vt lõik 5.2). Kobitsistaadi tase langeb ning ei pruugi enam tagada piisavat võimendavat mõju. Darunaviiri ekspositsiooni oluline langus võib põhjustada viroloogilist ebaõnnestumist ning suurendab riski HIV infektsiooni ülekandumiseks emalt lapsele. Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi PREZISTA/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal PREZISTA/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga.

Eakad

Kuna PREZISTA kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, peab olema ettevaatlik PREZISTA manustamisel eakatele patsientidele, kellel esineb sagedamini maksafunktsiooni langust ning kaasuvaid haigusi või kes saavad muud ravi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4% patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus. Harva ($< 0,1\%$) teatati DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Raskete nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite tekkel tuleb PREZISTA kasutamine otsekohe lõpetada. Need on muuhulgas (kuid mitte ainult) raske lööve või lööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesevalud, villid, suukahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia.

Lööve esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kelle raviskeem sisaldas PREZISTA't/ritonaviiri + raltegraviiri võrreldes patsientidega, kes said PREZISTA't/ritonaviiri ilma raltegraviiritähta või raltegraviiri ilma PREZISTA'ta (vt lõik 4.8).

Darunaviir sisaldab sulfoonamiidrühma. Patsientidel, kelle puhul on teada sulfoonamiidi allergia, tuleb PREZISTA't kasutada ettevaatusega.

Maksatoksilisus

PREZISTA kasutamisel on teatatud ravimindutseeritud hepatiidist (nt äge hepatiit, tsütolüütiline hepatiit). Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati hepatiidist 0,5% patsientidest, kes said retroviirusvastast ravi PREZISTA/ritonaviiri kombinatsiooniga. Olemasoleva maksafunktsiooni kahjustusega, sh kroonilise aktiivse B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk maksafunktsiooni kõrvalekallete, sh raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate

maksa kõrvaltoimete tekkeks. Viirusvastase ravi samaaegse kasutamise korral B- või C-hepatiidiga patsientidel, vt palun asjakohaste ravimite ravimi omaduste kokkuvõtet.

Enne PREZISTA ja kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiri kombinatsiooniga ravi alustamist tuleb teostada vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravieelse transaminaaside aktiivsuse tõusuga patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti esimeste PREZISTA ja kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiri kombinatsiooni ravikuude jooksul.

Kui PREZISTA ja kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiri kombinatsiooni ravi saavatel patsientidel esineb uuele maksafunktsiooni kahjustusele või olemasoleva halvenemisele viitavaid tõendeid (sh kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja/või sümptomid nagu väsimus, isutus, iiveldus, ikterus, uriini värvumine tumedaks, maksapiirkonna hellus, hepatomegalia), tuleb viivitamatult kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral ei ole PREZISTA ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud, mistõttu on PREZISTA raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiendid peavad PREZISTA't kasutama ettevaatusega sidumata darunaviiri plasmakontsentratsiooni tõusu tõttu (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientide puhul ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust muuta ega rakendada erilisi ettevaatusabinõusid. Kuna darunaviir ja ritonaviir seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole nad tõenäoliselt olulisel määral eemaldatavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel. Seega pole vaja tarvitusele võtta erilisi ettevaatusabinõusid ega annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Kobitsistaati ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seega ei saa nende patsientide puhul anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks (vt lõik 4.2).

Kobitsistaat inhibeerib hinnangulist kreatiniini kliirensit kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Seda tuleb arvestada kui darunaviiri koos kobitsistaadiga manustatakse patsientidele, kellel hinnangulist kreatiniini kliirensit kasutatakse samal ajal manustatavate ravimite annuste kohandamiseks (vt lõik 4.2 ja kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõte).

Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata, kas samaaegne tenofoviirdisoproksiili ja kobitsistaadi manustamine on seotud neerudepoolse kõrvaltoimete suurema tekkeriskiga kui raviskeemid, milles kasutatakse tenofoviirdisoproksiili ilma kobitsistaadita.

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud veritsuste (sh spontaansete nahahematomide ja hemartrooside) sagenemist. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt hüübimisfaktorit VIII. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada veritsusohu suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassi indeks), on raporteeritud osteonekroosi esinemist, seda eeskätt kaugelearenenud HIV haigusega ja/või pikka aega retroviiruse vastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui esineb liigesvalu, liigesjäikust või raskust liigutamisel.

Immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (varem tuntud nime all *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Lisaks on kliinilistes uuringutes täheldatud *herpes simplex*i ja *herpes zosteri* aktiveerumist PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise korral.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Mitmed koostoimete uuringud on läbi viidud darunaviiri soovitatavast annusest väiksemate annustega. Seega on võimalik, et mõju samaaegselt manustatavate ravimite toimele on alahinnatud, ning võimalik, et on näidustatud kliiniline jälgimine ravimi ohutuse suhtes. Täielik teave koostoimete kohta teiste ravimipreparaatidega on esitatud lõigus 4.5.

Farmakokineetilised võimendajad ja samal ajal kasutatavad ravimid

Darunaviiril on sõltuvalt võimendamisest, kas ritonaviiri või kobitsistaadiga, erinevad koostoimete profiilid.

- Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induktsiooni suhtes: seetõttu on samaaegne darunaviiri/kobitsistaadi kasutamine tugevate CYP3A indutseerijatega vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja samaaegne kasutamine nõrkade kuni mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Darunaviiri/ritonaviiri ja darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne kasutamine koos CYP3A tugevate indutseerijatega, nagu lopinaviir/ritonaviir, rifampitsiin ja taimsed preparaadid, mis sisaldavad naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*), on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Erinevalt ritonaviirist ei ole kobitsistaadil indutseerivat toimet ensüümidele ega transportvalkudele (vt lõik 4.5). Kui võimendaja ritonaviir vahetatakse kobitsistaadi vastu, on ettevaatus vajalik darunaviiri/kobitsistaadiga teostatava esimese kahe ravinädala jooksul, eriti kui samal ajal manustatava mis tahes ravimi annuseid on ritonaviiri kui võimendaja kasutamise ajal tiitritud või kohandatud. Mõnel juhul võib olla vajalik samal ajal manustatavate ravimite annuste vähendamine.

Efavirensi ja võimendatud PREZISTA kombinatsioon võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C_{min} . Kui efavirensi ja PREZISTA kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi. Vt PREZISTA 75 mg, 150 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtteid (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes said raviks kolhitsiini ja CYP3A ja P-glükoproteiini (P-gp) tugevaid inhibiitoreid, on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimi koostoimetest (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

PREZISTA suukaudne suspensioon sisaldab naatriummetüülparahüdroksübensoaati (E219), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

PREZISTA suukaudne suspensioon sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Darunaviiri koostoimete profiil võib erineda sõltuvalt sellest, kas farmakopotentseerijana kasutatakse ritonaviiri või kobitsistaati. Darunaviiri ja teiste samal ajal manustatavate ravimite annustamissoovitused võivad erineda sõltuvalt sellest, kas darunaviiri võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga (vt lõigud 4.3 ja 4.4), ning farmakopotentseerija vahetamisel ritonaviirilt kobitsistaadile on ravi esimesel korral vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (farmakoloogiliste omaduste võimendajana ritonaviir)

Darunaviir ja ritonaviir metaboliseeritakse CYP3A kaudu. Ravimid, mis indutseerivad CYP3A aktiivsust, võivad suurendada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensit, põhjustades nende ühendite ja darunaviiri väiksemat plasmakontsentratsiooni, ning tuua kaasa terapeutilise toime kadumise ja võimaliku resistentsuse tekke (vt lõigud 4.3 ja 4.4). CYP3A indutseerijad, mis on vastunäidustatud, on nt rifampitsiin, naistepuna ürt ja lopinaviir.

Samaaegne darunaviiri ja ritonaviiri manustamine teiste ravimitega, mis inhibeervad CYP3A-d, võib vähendada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensit ning põhjustada darunaviiri ja ritonaviiri suuremat plasmakontsentratsiooni. Samaaegne manustamine koos tugevate CYP3A inhibeeringatega ei ole soovitatav ja vajalik on ettevaatus. Neid koostoimeid on kirjeldatud alljärgnevas koostoimete tabelis (nt indinaviir, asooli tüüpi seenevastased ained, nagu klotrimasool).

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (farmakoloogiliste omaduste võimendajana kobitsistaat)

Darunaviir ja kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A kaudu ja samaaegne CYP3A indutseerijate manustamine võib seega põhjustada darunaviiri subterapeutilist plasma ekspositsiooni. Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induksioonile kui ritonaviiriga võimendatud darunaviir: darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega (nt naistepuna ürt, rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine nõrkade või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt efavirens, etraviriin, nevirapiin, flutikasoon ja bosentaan) ei ole soovitatav (vt koostoimete tabelit allpool).

Samaaegseks manustamiseks koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega kehtivad samad soovitused, sõltumata sellest, kas darunaviiri võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga (vt lõik ülalpool).

Ravimid, mida võib mõjutada ritonaviiriga võimendatud darunaviir

Darunaviir ja ritonaviir on mõlemad CYP3A, CYP2D6 ja P-gp inhibiitorid. Darunaviiri/ritonaviiri manustamine koos ja peamiselt CYP3A ja/või CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate või P-gp kaudu transporditavate ravimitega võib viia nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, mille tagajärjel võib nende terapeutiline toime tugevneda või pikeneda ning kõrvaltoimed sagedeneda.

Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos ravimitega, mille aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid) moodustuvad CYP3A kaudu, võib põhjustada selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) vähenenud kontsentratsiooni plasmas, mis võib viia ravitoime kadumiseni (vt koostoimete tabel allpool).

Darunaviiri koos väikese annuse ritonaviiriga ei tohi manustada koos ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ja mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimete (kitsas terapeutiline indeks) (vt lõik 4.3).

Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt

kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas. Seetõttu tuleb darunaviiri võtta ainult koos farmakokineetilise võimendiga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kliiniline uuring, kus kasutati tsütokroomide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite kokteili, näitas CYP2C9 ja CYP2C19 aktiivsuse tõusu ning CYP2D6 inhibeerimist darunaviiri/ritonaviiri juuresolekul; tulemust võib seostada madalas annuses ritonaviiri juuresolekuga. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu flekainiid, propafenoon, metoprolol) koosmanustamise tulemusena võivad nende ravimite plasmakontsentratsioonid tõusta, mis omakorda võib suurendada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Darunaviiri ja ritonaviiri manustamisel koos peamiselt CYP2C9 (nagu varfariin) ja CYP2C19 (nagu metadoon) kaudu metaboliseeruvate ravimitega võib nende ravimite süsteemne ekspositsioon väheneda, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ehkki CYP2C8 toimet on uuritud ainult *in vitro*, võib darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C8 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu paklitaksel, rosiglitason, repagliniid) koosmanustamise tulemusena väheneda nende ravimite süsteemne ekspositsioon, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ritonaviir inhibeerib P-glükoproteiini, OATP1B1 ja OATP1B3 transportereid ja samaaegne manustamine koos nende transporterite substraatidega võib põhjustada nende ühendite (nt dabigatraaneteksilaat, digoksiin, statiinid ja bosentaan; vt alljärgnevast koostoimete tabelist) plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Ravimid, mida võib mõjutada kobitsistaadiga võimendatud darunaviir

Ritonaviiriga võimendatud darunaviiri soovitusel on sarnased kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri CYP3A4, CYP2D6, P-glükoproteiini, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatide suhtes antud soovitustega (vt vastunäidustused ja soovitusel, mis on toodud ülalpool lõigus). 150 mg kobitsistaati manustatuna koos 800 mg darunaviiriga üks kord ööpäevas tõstab darunaviiri farmakokineetilisi parameetreid ritonaviiriga võrreldavalt (vt lõik 5.2).

Erinevalt ritonaviirist ei indutseeri kobitsistaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega UGT1A1. Rohkema teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Koostoimete tabel

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Läbi on viidud mitmeid koostoime uuringuid (näidatud [#] abil allolevas tabelis), kus darunaviiri annused on olnud soovitatavatest väiksemad või on kasutatud erinevat annustamisskeemi (vt lõik 4.2 „Annustamine“). Seetõttu võivad ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimed olla alahinnatud ning vajalik võib olla kliiniline jälgimine ohutuse suhtes.

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas selle farmakokineetilise võimendajana kasutatakse ritonaviiri või kobitsistaati. Seetõttu võib sõltuvalt sellest, kas darunaviiri võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga, olla erinevaid soovitusi samal ajal manustatavate ravimite kohta. Kui ei ole teisiti näidatud, kehtivad samad soovitusel. Rohkema teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Darunaviiri/ritonaviiri koostoimed retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimitega on loetletud allolevas tabelis. Iga farmakokineetilise parameetri juures oleva noole suund põhineb 90% usaldusintervallil, kusjuures keskmine geomeetriline suhtarv on vahemiku 80...125% sees (↔), sellest all- (↓) või ülevalpool (↑) [ei ole määratud kui „ND“ (*not determined*)].

Alljärgnevas tabelis on farmakokineetiline võimendaja täpsustatud, kui soovitusel erinevad. Kui soovitusel on PREZISTA võimendamisel väikese annuse ritonaviiri või kobitsistaadiga samad, kasutatakse mõistet „võimendatud PREZISTA“.

Alljärgnev ravimikoostoimete näitlik loend ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimi puhul, mida manustatakse koos PREZISTA'ga, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismitee, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Näiteid ravimitest ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitusel
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID, HIV-VASTASED RAVIMID		
<i>Integraasiahela ülekande inhibiitorid</i>		
Dolutegraviir	dolutegraviiri AUC ↓ 22% dolutegraviiri C _{24h} ↓ 38% dolutegraviiri C _{max} ↓ 11% darunaviir ↔* * Kasutades ristuva uuringu võrdlusi vanade farmakokineetiliste andmetega	Võimendatud PREZISTA't ja dolutegraviiri võib kasutada annust kohandamata
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud näitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Praegusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. Võimendatud PREZISTA't ja raltegraviiri võib kasutada annust kohandamata.
<i>Nukleo(s)iid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiini AUC ↓ 9% didanosiini C _{min} ND didanosiini C _{max} ↓ 16% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud PREZISTA't ja didanosiini võib kasutada ilma annust kohandamata. Didanosiini tuleb manustada tühja kõhuga, seega peab seda manustama 1 tund enne või 2 tundi pärast võimendatud PREZISTA andmist koos toiduga.
Tenofoviirdisoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas [‡]	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C _{min} ↑ 37% tenofoviiri C _{max} ↑ 24% #darunaviiri AUC ↑ 21% #darunaviiri C _{min} ↑ 24% #darunaviiri C _{max} ↑ 16% (tenofoviiri ↑ toime tõttu MDR-1 transpordile neerutuubulites)	Võimendatud PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri kombineerimisel tenofoviirdisoproksiiliga on näidustatud neerude funktsiooni jälgimine, eeskätt olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel. PREZISTA koos kobitsistaadiga vähendab kreatiniini kliirensit. Vt lõik 4.4, kui kreatiniini kliirensit kasutatakse tenofoviirdisoproksiili annuse kohandamiseks.
Emtritsitabiin/tenofoviirala fenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Kasutamisel koos võimendatud PREZISTA'ga on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi soovitatav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.

Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Ei ole uuritud. Teiste NRTI-de zidovudiini, emtritsitabiini, stavudiini, lamivudiiniga, mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiriga, mille metabolism ei ole CYP450 vahendatud, ei ole erinevate eliminatsiooniteede tõttu oodata koostoimeid nimetatud ravimite ning võimendatud PREZISTA vahel.	Võimendatud PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos nende NRTI-dega kasutada ilma annust kohandamata. PREZISTA koos kobitsistaadiga vähendab kreatiniini kliirensit. Vt lõik 4.4, kui kreatiniini kliirensit kasutatakse emtritsitabiini või lamivudiini annuse kohandamiseks.
Mittenukleo(s)iid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirensi AUC ↑ 21% efavirensi C _{min} ↑ 17% efavirensi C _{max} ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↓ 31% #darunaviiri C _{max} ↓ 15% (efavirensi ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu) (darunaviiri ↓ CYP3A induktsiooni tõttu)	PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri kombineerimisel efavirensiga võib olla näidustatud kliiniline jälgimine efavirensi suurenenud ekspositsiooniga seostuva kesknärvisüsteemi toksilisuse suhtes. Efavirensi ja PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg kombinatsioon üks kord ööpäevas võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C _{min} . Kui efavirensi ja PREZISTA/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.4). Samaaegne manustamine koos PREZISTA/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Etraviriin 100 mg kaks korda ööpäevas	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C _{min} ↓ 49% etraviriini C _{max} ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri ja etraviriiniga 200 mg kaks korda ööpäevas võib kasutada ilma annust kohandamata. Samaaegne manustamine koos PREZISTA/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C _{min} ↑ 47% nevirapiini C _{max} ↑ 18% #darunaviir: kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega (nevirapiini ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu)	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos nevirapiiniga kasutada ilma annust kohandamata. Samaaegne manustamine koos PREZISTA/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin 150 mg üks kord ööpäevas	rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C _{min} ↑ 178% rilpiviriini C _{max} ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11% darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud PREZISTA't võib koos rilpiviriiniga kasutada ilma annust kohandamata.

Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – ilma väikest annust ritonaviiri täiendavalt manustamata[†]		
Atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas	atasanaviiri AUC ↔ atasanaviiri C_{min} ↑ 52% atasanaviiri C_{max} ↓ 11% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C_{min} ↔ #darunaviiri C_{max} ↔ Atasanaviir: võrreldi atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas vs. atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs. darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas.	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos atasanaviiriga kasutada ilma annust kohandamata. PREZISTA't kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.2).
Indinaviir 800 mg kaks korda ööpäevas	indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C_{min} ↑ 125% indinaviiri C_{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24% #darunaviiri C_{min} ↑ 44% #darunaviiri C_{max} ↑ 11% Indinaviir: võrreldi indinaviir/ritonaviir 800/100 mg kaks korda ööpäevas vs. indinaviir/darunaviir/ritonaviir 800/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs. darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis indinaviiriga 800 mg kaks korda ööpäevas	Kasutades kombinatsioonis PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib talumatuse korral olla õigustatud indinaviiri annuse kohandamine 800 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-le kaks korda ööpäevas. PREZISTA't kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).
Sakvinaviir 1000 mg kaks korda ööpäevas	#darunaviiri AUC ↓ 26% #darunaviiri C_{min} ↓ 42% #darunaviiri C_{max} ↓ 17% sakvinaviiri AUC ↓ 6% sakvinaviiri C_{min} ↓ 18% sakvinaviiri C_{max} ↓ 6% Sakvinaviir: võrreldi sakvinaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas vs. sakvinaviir/darunaviir/ritonaviir 1000/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs. darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis sakvinaviiriga 1000 mg kaks korda ööpäevas	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga ei ole soovitatav kombineerida sakvinaviiriga. PREZISTA't kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).

Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – koos samaaegselt manustatava väikese annuse ritonaviiriga[†]		
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C _{min} ↑ 23% lopinaviiri C _{max} ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38% [‡] darunaviiri C _{min} ↓ 51% [‡] darunaviiri C _{max} ↓ 21% [‡] lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C _{min} ↑ 13% lopinaviiri C _{max} ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C _{min} ↓ 55% darunaviiri C _{max} ↓ 21% [‡] ei põhine annuse normaliseeritud väärtustel	Darunaviiri ekspositsiooni (AUC) 40% langusest tulenevalt ei ole kindlaks määratud sobivaid annuseid kombinatsioonravis. Seega on vastunäidustatud võimendatud PREZISTA samaaegne kasutamine lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioonravimiga (vt lõik 4.3).
CCR5 ANTAGONIST		
Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas	maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C _{min} ND maraviroki C _{max} ↑ 129% darunaviiri, ritonaviiri kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega	Maraviroki annus manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga on 150 mg kaks korda ööpäevas.
ALFA1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONISTID		
Alfusosiin	Teoreetilistel kaalutlustel põhinedes suurendab PREZISTA eeldatavalt alfusosiini plasmakontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine).	Võimendatud PREZISTA ja alfusosiini koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANESTEETIKUMID		
Alfentaniil	Ei ole uuritud. Alfentaniili metabolism on vahendatud CYP3A kaudu ja seega võib võimendatud PREZISTA seda inhibeerida.	Samaaegsel kasutamisel PREZISTA'ga võib olla vajalik alfentaniili annuse vähendamine ja vajalik on jälgimine pikenenud ehk hilise respiratoorse depressiooni riski suhtes.
STENOKARDIAVASTASED RAVIMID / ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon Amiodaroon Bepridiil Dronedaroon Ivabradiin Kinidiin Ranolasiin	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA suurendab eeldatavalt nende antiarütmikumide plasmakontsentratsioone (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel võimendatud PREZISTA'ga on nende antiarütmikumidega vajalik ettevaatus ja võimalusel on soovitatav jälgida terapeutilisi kontsentratsioone. Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, ivabradiini, kinidiini või ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Digoksiin üksikannus 0,4 mg	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29% (digoksiini ↑ P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Digoksiini andmisel võimendatud PREZISTA'ga ravi saavatele patsientidele on digoksiini kitsa terapeutilise indeksi tõttu soovitatav alul välja kirjutada digoksiini väikseim võimalik annus. Digoksiini annust tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saamiseni, samal ajal isiku üldist kliinilist seisundit hinnates.

ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas	klaritromütsiini AUC ↑ 57% klaritromütsiini C _{min} ↑ 174% klaritromütsiini C _{max} ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↑ 1% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioonid ei olnud määratavad kombineerimisel koos PREZISTA/ritonaviiriga. (klaritromütsiini ↑ CYP3A inhibeerimise ja P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Klaritromütsiini kombineerimisel võimendatud PREZISTA'ga tuleb rakendada ettevaatust. Neerukahjustusega patsientide korral tuleb vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest soovituslikku annust.
ANTIKOAGULANT / TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Rivaroksabaan	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA ja nende antiokoagulantide samaaegsel manustamisel võib suureneda antikoagulantide kontsentratsioon. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA kasutamine koos otsese toimega suukaudse antikoagulandiga (<i>direct oral anticoagulant</i> , DOAC), mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu ja mida transporditakse P-gp kaudu, ei ole soovitatav, sest võib põhjustada veritsusriski suurenemist.
Dabigatraaneteksilaat Edoksabaan	dabigatraaneteksilaat (150 mg): <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg</u> <u>ühikordne annus:</u> dabigatraan AUC ↑ 72% dabigatraan C _{max} ↑ 64% <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks</u> <u>kord ööpäevas:</u> dabigatraan AUC ↑ 18% dabigatraan C _{max} ↑ 22% <u>darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg</u> <u>ühikordne annus:</u> dabigatraan AUC ↑ 164% dabigatraan C _{max} ↑ 164% <u>darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks</u> <u>kord ööpäevas:</u> dabigatraan AUC ↑ 88% dabigatraan C _{max} ↑ 99%	Darunaviir/ritonaviir: tuleb kaaluda kliinilist jälgimist ja/või DOAC annuse vähendamist, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos PREZISTA/rtv-ga. Darunaviir/kobitsistaat: kliiniline jälgimine ja annuse vähendamine on vajalik, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos PREZISTA/cobi-ga.
Tikagrelor	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos tikagreloriga suurendada tikagrelori kontsentratsiooni (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	Võimendatud PREZISTA ja tikagrelori samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klopidogreel	Ei ole uuritud. Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud PREZISTA'ga vähendab eeldatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni plasmas, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.	Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud PREZISTA'ga ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada teisi trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid, mida CYP inhibeerimine ega indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel).

Varfariin	Ei ole uuritud. Manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni.	Varfariini kombineerimisel võimendatud PREZISTA'ga soovitatakse jälgida protrombiiniaega (<i>international normalized ratio</i> , INR).
ANTIKONVULSANDID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Fenobarbitaal ja fenütoiin vähendavad tõenäoliselt darunaviiri ja selle farmakokineetilise võimendaja sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induksioon)	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis nende ravimitega. Nende ravimite kasutamine koos PREZISTA/kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas	karbamasepiini AUC ↑ 45% karbamasepiini C _{min} ↑ 54% karbamasepiini C _{max} ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 15% darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kui esineb vajadus kombineerida PREZISTA't/ritonaviiri karbamasepiiniga, tuleb patsiente jälgida võimalike karbamasepiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni ning tiitrida selle annust adekvaatse ravivastuseni. Tulemuste alusel võib samaaegse PREZISTA/ritonaviiri ravi korral osutada vajalikuks karbamasepiini annuse vähendamine 25% kuni 50%. Karbamasepiini kasutamine koos PREZISTA ja kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klonasepaam	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine klonasepaamiga võib suurendada klonasepaami kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA samaaegsel manustamisel klonasepaamiga on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas Sertraliin 50 mg üks kord ööpäevas Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C _{min} ↓ 37% paroksetiini C _{max} ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C _{min} ↓ 49% sertraliini C _{max} ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↓ 6% #darunaviiri C _{max} ↔ Vastupidi PREZISTA/ritonaviiri andmetele võib PREZISTA/kobitsistaat suurendada nende antidepressantide plasmakontsentratsioone (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine). Võimendatud PREZISTA ja nende antidepressantide samaaegne kasutamine võib suurendada antidepressantide kontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Kui antidepressante manustatakse koos võimendatud PREZISTA'ga, on soovitatavaks lähenemisviisiks antidepressantide annuse tiitrimine, mis põhineb antidepressandile reageerimise kliinilisel hindamisel. Lisaks tuleb patsientidel, kes saavad nende antidepressantide stabiilset annust ja kes alustavad ravi võimendatud PREZISTA'ga, jälgida reageerimist antidepressantidele. Kui võimendatud PREZISTA't manustatakse koos nende antidepressantidega, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalik võib olla antidepressandi annuse kohandamine.

DIABEEDIVASTASED RAVIMID		
Metformiin	Ei ole uuritud. Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab koos kobitsistaadiga manustatud PREZISTA tõenäoliselt metformiini plasmakontsentratsioone. (MATE1 inhibeerimine)	Patsientide puhul, kes võtavad PREZISTA't koos kobitsistaadiga, on soovitatav hoolikas jälgimine ja metformiini annuse kohandamine (ei kehti, kui PREZISTA't manustatakse koos ritonaviiriga).
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga on vastunäidustatud.
SEENEVASTASED RAVIMID		
Vorikonasool	Ei ole uuritud. Ritonaviir võib vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induksioon) Vorikonasooli kontsentratsioonid võivad suureneda või väheneda, kui seda manustatakse koos PREZISTA ja kobitsistaadiga (CYP450 ensüümide inhibeerimine).	Vorikonasooli ei tohi kombineerida võimendatud PREZISTA'ga, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhte hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.
Flukonasool Isavukonasool Itrakonasool Posakonasool Klotrimasool	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA võib suurendada seenevastaste ravimite plasmakontsentratsioone ja posakonasool, isavukonasool, itrakonasool või flukonasool võivad suurendada darunaviiri kontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine) Ei ole uuritud. Klotrimasooli samaaegsel süsteemsel manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga võib suureneda darunaviiri ja/või klotrimasooli kontsentratsioon plasmas. darunaviiri AUC_{24h} ↑ 33% (populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel)	Vajalik on ettevaatus ja kliiniline jälgimine. Kui koos manustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini samaaegne kasutamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib suurendada kolhitsiini ekspositsiooni. (CYP3A ja/või P-gp inhibitsioon)	Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi võimendatud PREZISTA'ga, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiinravi. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele on kolhitsiini ja võimendatud PREZISTA kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/lumefantriin 80/480 mg, 6 annust ravi alustamisel, 8, 24, 36, 48, ja 60 tunni järel	artemeeter AUC ↓ 16% artemeeter C _{min} ↔ artemeeter C _{max} ↓ 18% dihüdroademesiniin AUC ↓ 18% dihüdroademesiniin C _{min} ↔ dihüdroademesiniin C _{max} ↓ 18% lumefantriin AUC ↑ 175% lumefantriin C _{min} ↑ 126% lumefantriin C _{max} ↑ 65% darunaviir AUC ↔ darunaviir C _{min} ↓ 13% darunaviir C _{max} ↔	Võimendatud PREZISTA kombinatsiooni artemeetri/lumefantriiniga võib kasutada ilma annust kohandamata; sellest hoolimata tuleb lumefantriini ekspositsiooni suurenemise tõttu kombinatsiooni kasutada ettevaatusega.
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Ei ole uuritud. Rifapentiin ja rifampitsiin on tugevad CYP3A indutseerijad ja on näidatud, et see põhjustab teiste proteaasi inhibiitorite kontsentratsiooni järsku langust, mille tulemuseks võib olla viroloogilise ravivastuse puudumine ja resistentsuse teke (CYP450 ensüümide induktsioon). Püüdes vähenenud ekspositsiooni suurendada, tõstes teiste koos väikese annuse ritonaviiriga manustatavate proteaasi inhibiitorite annust, täheldati rifampitsiiniga maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifapentiini ja võimendatud PREZISTA kombinatsioon ei ole soovitav. Rifampitsiini kombinatsioon võimendatud PREZISTA'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Rifabutiin 150 mg üks kord ülepäeviti	rifabutiini AUC^{**} ↑ 55% rifabutiini C_{min}^{**} ↑ ND rifabutiini C_{max}^{**} ↔ darunaviiri AUC ↑ 53% darunaviiri C_{min} ↑ 68% darunaviiri C_{max} ↑ 39% ^{**} rifabutiini aktiivsete ühendite summa (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit) Koostoimete uuringus näidati rifabutiini võrreldavat ööpäevast süsteemset ekspositsiooni manustamisel 300 mg üks kord ööpäevas eraldi ning 150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti kombinatsioonis PREZISTA/ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas), kusjuures ööpäevane ekspositsioon aktiivse metaboliidi 25-<i>O</i>-desatsetüülrifabutiini suhtes suurenes ligikaudu 10 korda. Lisaks sellele suurenes rifabutiini aktiivsete ühendite (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit) summaarne AUC 1,6 korda, samas C_{max} säilitas võrreldava taseme. Võrdlevad andmed üks kord ööpäevas võetava 150 mg referentsannusega puuduvad. (Rifabutiin on CYP3A indutseerija ja substraat.) Rifabutiini (150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti) manustamisel koos PREZISTA ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiriga täheldati darunaviiri süsteemse ekspositsiooni suurenemist.	PREZISTA ja ritonaviiri kombinatsioonravi saavatel patsientidel on õigustatud tavapärase 300 mg ööpäevase rifabutiini annuse vähendamine 75% (s.o 150 mg rifabutiini üks kord ööpäevas ülepäeviti) ja kõrgendatud jälgimine rifabutiini põhjustatud kõrvaltoimete osas. Ohutuslaste probleemide korral tuleb kaaluda rifabutiini annustamisintervalli täiendavat pikendamist ja/või rifabutiini kontsentratsiooni jälgimist. HIV-nakkusega patsientide korral tuleb nõuetekohaseks tuberkuloosiraviks järgida vastavat ravijuhist. PREZISTA/ritonaviiri ohutusprofiili põhjal ei õigusta rifabutiini juuresolekul esinev darunaviiri suurenenud ekspositsioon PREZISTA/ritonaviiri annuse kohandamist. Farmakokineetilise modelleerimise alusel on selline annuse 75% vähendamine rakendatav ka patsientidele, kes saavad rifabutiini teistsugustes annustes kui 300 mg ööpäevas. PREZISTA ja kobitsistaadi kombinatsiooni manustamine koos rifabutiiniga ei ole soovitatav.
ANTINEOPLASTILISED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin Everoliimus Irinotekaan	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab võimendatud PREZISTA nende antineoplastiliste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende ravimite kontsentratsioonid võivad võimendatud PREZISTA'ga samaaegsel manustamisel suurene da ja põhjustada nende ravimitega seotud kõrvaltoimete esinemise sagenemist. Kombineerides ühte nendest antineoplastilistest ravimitest võimendatud PREZISTA'ga, on vajalik ettevaatus. Samaaegne everoliimuse või irinotekaani ja võimendatud PREZISTA kasutamine ei ole soovitatav.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Kvetiapiin	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine).	Võimendatud PREZISTA ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest kvetiapiiniga seotud toksiline toime võib tugevneda. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani (vt lõik 4.3).

Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA'ga samaaegsel manustamisel võib olla vajalik nende ravimite annuse vähendamine.
Lurasidoon Pimosiid Sertindool		Võimendatud PREZISTA ja lurasidooni, pimosiidi või sertindooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
β-BLOKAATORID		
Karvedilool Metoprolool Timolool	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab võimendatud PREZISTA nende β-blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA ja β-blokaatorite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb β-blokaatorite annuse vähendamist.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA võib suurendada kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga on soovitatav kliiniline jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
KORTIKOSTEROIDID		
Peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeritavad kortikosteroidid (sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	Flutikasoon: kliinilises uuringus, milles tervetele isikutele manustati 7 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg ritonaviiri kapsleid koos 50 µg intranasaalselt manustatud flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas), suurenes oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% CI 82%...89%). Flutikasooni inhaleerimisel on oodata tugevamat toimet. Patsientidel, kes on kasutanud ritonaviiri koos inhaleeritud või intranasaalselt manustatud flutikasooniga, on teatatud kortikosteroidide süsteemsetest toimetest, sealhulgas Cushingi sündroomist ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Flutikasooni suure süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri kontsentratsioonile plasmas ei ole teada. Teised kortikosteroidid: koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioonid võivad koos võimendatud PREZISTA'ga manustades suurened, põhjustades seerumi kortisoolikontsentratsiooni vähenemise.	Võimendatud PREZISTA ja CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroidide (kõik manustamisteed) samaaegne manustamine võib suurendada süsteemsete kortikosteroidide toimete tekkeriski (sealhulgas Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine). Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riske. Sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise korral tuleb kaaluda teiste, vähem CYP3A metabolismist sõltuvate kortikosteroidide, näiteks beklometasooni manustamist.
Deksametasoon (süsteemne)	Ei ole uuritud. Deksametasoon võib vähendada darunaviiri sisaldust plasmas. (CYP3A induksioon)	Süsteemselt manustatavat deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse kombinatsioonis võimendatud PREZISTA'ga.

ENDOTELIAALSETE REPTSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani samaaegne kasutamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib suurendada bosentaani sisaldust plasmas. Eeldatavalt vähendab bosentaan darunaviiri ja/või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone (CYP3A induktsioon)	Samaaegsel manustamisel PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga tuleb jälgida patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes. PREZISTA ja kobitsistaadi manustamine koos bosentaaniga ei ole soovitatav.
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIIDI VIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A proteaasi inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Võimendatud PREZISTA võib suurendada grasopreviiri ekspositsiooni (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine).	Samaaegne võimendatud PREZISTA ja elbasviiri/grasopreviiri kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud PREZISTA suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni. (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/3 inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
TAIMSED RAVIMID		
Naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Naistepuna ürt vähendab eeldatavasti darunaviiri või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone. (CYP450 induktsioon)	Võimendatud PREZISTA't ei tohi kasutada samaaegselt naistepuna ürti (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate preparaatidega (vt lõik 4.3). Kui patsient juba võtab naistepuna ürti, tuleb selle kasutamine lõpetada ja võimalusel kontrollida viiruse taset. Darunaviiri ekspositsioon (ning ka ritonaviiri ekspositsioon) võib naistepuna ürdi kasutamise lõpetamisel suureneda. Indutseeriv toime võib püsida kuni vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna ürdi kasutamise lõpetamist.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Ei ole uuritud. Lovastatiini ja simvastatiini sisaldus plasmas suureneb eeldatavasti märgatavalt, kui neid manustatakse koos võimendatud PREZISTA'ga. (CYP3A inhibeerimine)	Lovastatiini või simvastatiini suurenenud sisaldus plasmas võib põhjustada müopaatiat, sealhulgas rabdomüolüüsi. Võimendatud PREZISTA samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	atorvastatiini 3...4-kordne AUC ↑ atorvastatiini ≈5,5...10-kordne C_{min} ↑ atorvastatiini ≈2-kordne C_{max} ↑ #darunaviir/ritonaviir atorvastatiini AUC ↑ 290%^Ω atorvastatiini C_{max} ↑ 319%^Ω atorvastatiini C_{min} ND^Ω ^Ω koos darunaviiri/kobitsistaadiga 800/150 mg	Kui soovitakse atorvastatiini manustada koos võimendatud PREZISTA'ga, on soovitatav alustada atorvastatiini annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Atorvastatiini annust võib vastavalt kliinilisele ravivastusele järk-järgult suurendada.

Pravastatiin 40 mg üksikannus	pravastatiini AUC ↑ 81% [¶] pravastatiini C _{min} ND pravastatiini C _{max} ↑ 63% [¶] piiratud arvul isikutel täheldati kuni viiekordset suurenemist	Kui on vajalik pravastatiini ja võimendatud PREZISTA manustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
Rosuvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	rosuvastatiini AUC ↑ 48% [¶] rosuvastatiini C _{max} ↑ 144% [¶] [¶] darunaviiri/ritonaviiri avaldatud andmete põhjal rosuvastatiini AUC ↑ 93% [§] rosuvastatiini C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatiini C _{min} ND [§] [§] koos darunaviiri/kobitsistaadiga 800/150 mg	Kui on vajalik rosuvastatiini ja võimendatud PREZISTA ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseima võimaliku rosuvastatiini annusega ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise toime saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
TEISED LIPIIDE MODIFITSEERIVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste arvestuste järgi võib oodata, et võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine suurendab lomitapiidi kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Ranitidiin 150 mg kaks korda ööpäevas	[#] darunaviiri AUC ↔ [#] darunaviiri C _{min} ↔ [#] darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud PREZISTA't võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annust kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus Everoliimus	Ei ole uuritud. Manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga suureneb nende immunosupressantide ekspositsioon. (CYP3A inhibitsioon)	Koos manustamisel peab jälgima immunosupressiivse aine kontsentratsiooni plasmas. Võimendatud PREZISTA ja everoliimuse samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Ei ole uuritud. Salmeterooli samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada salmeterooli sisaldust plasmas.	Salmeterooli kasutamine koos võimendatud PREZISTA'ga ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenedamine, südamepekslemine ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID / OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Metadoon individuaalne annus vahemikus 55 mg kuni 150 mg üks kord ööpäevas	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 15% R(-) metadooni C _{max} ↓ 24% Vastupidi võib PREZISTA/kobitsistaat suurendada metadooni plasmakontsentratsioone (vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõte)	Võimendatud PREZISTA'ga koos manustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski võib pikemaajalisel samaaegsel kasutamisel olla vajalik metadooni annuse kohandamine. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine, kuna mõnedel patsientidel võib osutuda vajalikuks säilitusravi kohandamine.

Buprenorfiin/naloksoon 8/2 mg...16/4 mg üks kord ööpäevas	buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↑ 46% norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71% norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36% naloksooni AUC ↔ naloksooni C _{min} ND naloksooni C _{max} ↔	Norbuprenorfiini farmakokineetiliste parameetrite suurenemise kliiniline tähtsus ei ole tõestatud. Buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik, kui manustatakse koos võimendatud PREZISTA'ga, kuid soovitatav on hoolikas kliiniline jälgimine opiaadi toksilisuse nähtude suhtes.
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste arvestuste põhjal võib võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine suurendada nende analgeetikumide kontsentratsioone plasmas. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA samaaegsel manustamisel nende analgeetikumidega on soovitatav kliiniline jälgimine.
ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon Etünnüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas) Etünnüülöstradiool Noretindroon 35 µg/1 mg üks kord ööpäevas	drospirenooni AUC ↑ 58% [€] drospirenooni C _{min} ND [€] drospirenooni C _{max} ↑ 15% [€] etünnüülöstradiooli AUC ↓ 30% [€] etünnüülöstradiooli C _{min} ND [€] etünnüülöstradiooli C _{max} ↓ 14% [€] [€] koos darunaviiri/kobitsistaadiga etünnüülöstradiooli AUC ↓ 44% ^β etünnüülöstradiooli C _{min} ↓ 62% ^β etünnüülöstradiooli C _{max} ↓ 32% ^β noretindrooni AUC ↓ 14% ^β noretindrooni C _{min} ↓ 30% ^β noretindrooni C _{max} ↔ ^β ^β koos darunaviiri/ritonaviiriga	PREZISTA samaaegsel manustamisel koos drospirenooni sisaldava ravimpreparaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine hüperkaleemia võimaluse tõttu. Östrogeenipõhiste kontratseptiivide manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga on soovitatav kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusravi eesmärgil, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeendefitsiidi nähtude suhtes.
OPIOIDIDE ANTAGONIST		
Naloksegoon	Ei ole uuritud.	Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos naloksegooniga on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAAS, TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäirete raviks Avanafiil Sildenafilfiil Tadalafiil Vardenafiil	Koostoimete uuringus [#] täheldati sildenafilfiili võrreldavat süsteemset ekspositsiooni 100 mg sildenafilfiili ühekordsel manustamisel eraldi ja 25 mg sildenafilfiili ühekordsel manustamisel koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga.	Avanafiili ja võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Erektsioonihäirete puhul peab olema ettevaatlik, kui PDE-5 inhibiitoreid manustatakse samaaegselt koos võimendatud PREZISTA'ga. Kui on näidustatud võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos sildenafilfiili, vardenafiili või tadalafiiliga, on soovitatav sildenafilfiili ühekordne annus, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardeafiili ühekordne annus, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafiili ühekordne annus, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks Sildenafil Tadalafil	Ei ole uuritud. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul võib sildenafili või tadalafili samaaegne manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga suurendada sildenafili või tadalafili kontsentratsiooni plasmas. (CYP3A inhibitsioon)	Sildenafilit ohutut ja efektiivset annust manustamiseks koos võimendatud PREZISTA'ga ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul kindlaks tehtud. Esineb suurem võimalus sildenafili kõrvaltoimete (sh nägemishäirete, hüpotensiooni, pikenenud erektsiooni ja minestuse) tekkeks. Seetõttu on sildenafili samaaegne manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul ei ole soovitatav manustada tadalafilit samaaegselt võimendatud PREZISTA'ga.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas	[#] darunaviiri AUC ↔ [#] darunaviiri C _{min} ↔ [#] darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud PREZISTA't võib manustada koos prootonpumba inhibiitoritega ilma annust kohandamata.
RAHUSTID/UINUTID		
Buspiroon Kloorasepaat Diasepaam Estasolaam Flurasepaam Midasolaam (parenteraalne) Zolpideem	Ei ole uuritud. Rahustid/uinutid metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A kaudu. Manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib põhjustada nende ravimite kontsentratsiooni olulist suurenemist. Midasolaami parenteraalne manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni olulist suurenemist. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami plasmasisalduse suurenemisele.	Võimendatud PREZISTA ja nende rahustite/uinutite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine ning kaaluda tuleb rahustite/uinutite väiksema annuse kasutamist. Võimendatud PREZISTA manustamine koos parenteraalse midasolaamiga peab toimuma intensiivraviosakonnas või sarnastes tingimustes, mis tagab hoolika kliinilise jälgimise ja asjakohase meditsiinilise abi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti juhul, kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus. Võimendatud PREZISTA manustamine triasolaami või suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Midasolaam (suukaudne) Triasolaam		
ENNEAEGSE EJAKULATSIOONI RAVI		
Dapoksetiin	Ei ole uuritud.	Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos dapoksetiiniga on vastunäidustatud.
UROLOOGILISED RAVIMID		
Fesoterodiin Solifenatsiin	Ei ole uuritud.	Kasutada ettevaatusega. Jälgida fesoterodiini või solifenatsiini kõrvaltoimete suhtes, vajalik võib olla vähendada fesoterodiini või solifenatsiini annust.

-
- # Uuringud on läbi viidud soovitatavast annusest väiksemate darunaviiri annustega või erineva annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2 „Annustamine“).
- † PREZISTA ja 100 mg ritonaviiri efektiivsust ja ohutust samaaegsel kasutamisel teiste PI-ga (nt (fos)amprenaviir ja tipranaviir) ei ole HIV patsientidel kindlaks tehtud. Vastavalt praegustele ravijuhenditele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldiselt soovitatav.
- ‡ Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Üldreeglina, kui otsustatakse kasutada retroviirusvastaseid ravimeid rasedate HIV nakkuse raviks ja seega vastsündinule HIV vertikaalse ülekanderiski vähendamiseks, tuleb arvesse võtta nii loomuringute andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel naistel.

Darunaviiri kasutamise kohta rasedatel toimest rasedusele ei ole piisavalt hästi kontrollitud uuringute andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitamisele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikud riskid.

Ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni (vt lõik 5.2); see võib olla seotud suurenenud riskiga ravi ebaõnnestumiseks ja suurenenud riskiga HIV lapsele ülekandumiseks. Raseduse ajal ei tohi alustada ravi PREZISTA/kobitsistaadiga ning naised, kes rasedustavad ravi ajal PREZISTA/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas darunaviir eritub rinnapiima. Rottidega läbi viidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning kõrgetes kontsentratsioonides (1000 mg/kg ööpäevas) ka toksilisust järglastele.

Võimaliku kõrvaltoimete tekke ohu tõttu rinnapiimaga toidetavatel imikutel tuleb naisi juhendada, et nad ei toidaks ravi ajal PREZISTA'ga last rinnapiimaga.

Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, soovatakse, et HIV-ga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Puuduvad andmed darunaviiri mõjust viljakusele inimestel. Rottidel ei avaldanud darunaviiri ravi mõju paaritumisele või viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri kombinatsioon ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Samas on mõnedel PREZISTA't ja kobitsistaadi või väikest annust ritonaviiri sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel kirjeldatud pearinglust ning seda tuleb silmas pidada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilise arendusprogrammi käigus (n = 2613 varasema ravi kogemusega uuritavatest, kes alustasid ravi PREZISTA/ritonaviiriga annustes 600/100 mg kaks korda ööpäevas), esines kõrvaltoimeid 51,3%-l. Kogu ravi keskmine kestus uuritavatel oli 95,3 nädalat. Kõige sagedasemateks kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadetena teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus, iiveldus, lööve, peavalu ja oksendamine. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid äge neerupuudulikkus,

müokardiinfarkt, immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, trombotsütopeenia, osteonekroos, kõhulahtisus, hepatiit ja pürekia.

96. uuringunädalal tehtud analüüsidest olid ohutusprofiilid sarnased nii PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas manustamisel varem ravi mittesaanud uuritavate jaoks kui ka PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel varem ravi saanud uuritavate jaoks, välja arvatud iivelduse osas, mida esines sagedamini varem ravi mittesaanud isikutel. See oli kerge intensiivsusega iiveldus. 192. uuringunädalal tehtud analüüsidest ei täheldatud mingeid uusi ohutuslaseid leide varem ravi mittesaanud isikutel, kelle ravikuuri keskmiseks kestuseks oli 162,5 nädalat, mille jooksul nad said PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas.

III faasi darunaviiri/kobitsistaadi kliinilises uuringus GS-US-216-130 (n = 313 varem ravi mittesaanud ja varem ravi saanud isikut) koges 66,5% isikutest vähemalt ühte kõrvaltoimet. Keskmine ravi kestus oli 58,4 nädalat. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus (28%), iiveldus (23%) ja lööve (16%). Rasked kõrvaltoimed on suhkurtõbi, (ravim) ülitundlikkus, immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, lööve ja oksendamine.

Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kliinilistes uuringutes ja turustusjärgselt darunaviiri/ritonaviiriga teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
aeg-ajalt	<i>herpes simplex</i>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, leukopeenia
harv	suurenenud eosinofiilide arv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, ülitundlikkus (ravimi suhtes)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	hüpotüreoidism, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine veres
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
sage	<i>diabetes mellitus</i> , hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia
aeg-ajalt	podagra, anoreksia, söögiisu vähenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, hüperglükeemia, insuliinresistentsus, kõrge tihedusega lipoproteiini taseme vähenemine, söögiisu suurenemine, polüdüpsia, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	insomnia

aeg-ajalt	depressioon, desorientatsioon, rahutus, unehäired, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, libiido vähenemine
harv	segasus seisund, meeleolu muutused, rahutus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
sage	peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus
aeg-ajalt	letargia, paresteesia, hüpoteesia, düsgeusia, tähelepanuhäire, mälukahjustus, somnolentsus
harv	sünkoop, konvulsioon, ageusia, unefaasi rütmihäired
<i>Silma kahjustused</i>	
aeg-ajalt	konjunktivi hüperemia, kuivsilmsus
harv	nägemishäire
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
aeg-ajalt	vertiigo
<i>Südame häired</i>	
aeg-ajalt	müokardi infarkt, stenokardia, QT-intervalli pikenemine, tahhükardia
harv	äge müokardiinfarkt, siinusbradükardia, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
aeg-ajalt	hüpertensioon, punetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
aeg-ajalt	düspnoe, köha, epistaksis, kurguärritus
harv	rinorröa
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus
sage	oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, amülaasi taseme suurenemine veres, düspepsia, pingetunne kõhus, kõhupuhitus
aeg-ajalt	pankreatiit, gastriit, gastroösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, lipaaside sisalduse suurenemine, röhitsused, oraalne düsesteesia
harv	stomatiit, hematemees, keeliit, huulte kuivus, keelekatt
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, maksa steatoos, hepatomegalia, transaminaaside sisalduse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine

<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve), sügelus
aeg-ajalt	angioödeem, üldine lööve, allergiline dermatiit, urtikaaria, ekseem, erüteem, hüperhüdroos, öine higistamine, alopeetsia, akne, nahakuivus, küünte pigmenteerumine
harv	DRESS, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, dermatiit, seborroiline dermatiit, naha lesioon, kserodermia
teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
aeg-ajalt	müalgia, osteonekroos, lihasspasmid, lihasnõrkus, artralgia, valu jäsemetes, osteoporoos, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres
harv	skeletilihaste jäikus, artriit, liigeste jäikus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukivitõbi, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, proteinuuria, bilirubinuuria, düsuuria, noktuuria, pollakisuuria
harv	kreatiniini kliirensi vähenemine
harv	kristallnefroopia [§]
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	erektsioonihäired, günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	asteenia, väsimus
aeg-ajalt	pürektsia, valu rinnus, perifeerne turse, haiglane olek, kuumatunne, ärritatus, valu
harv	külmavärinad, ebanormaalne tunne, kseroos

[§] Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „3 reegli“ alusel.

Darunaviiri/kobitsistaadiga teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Esinemissagedus	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
sage	ülitundlikkus (ravimi suhtes)
aeg-ajalt	immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
sage	anoreksia, suhkurdiabeet, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	ebanormaalsed unenäod

<i>Närvisüsteemi häired</i>	
väga sage	peavalu
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus, iiveldus
sage	oksendamine, kõhuvalu, pingetunne kõhus, düspepsia, kõhupuhitus, kõhunäärme ensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	äge pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	maksaensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit*, tsütolüütiline hepatiit*
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
väga sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve, generaliseerunud lööve ning allergiline dermatiit)
sage	angioödeem, sügelus, urtikaaria
harv	ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, Stevensi-Johnsoni sündroom*
teadmata	toksiline epidermaalnekrolüüs*, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos*
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
sage	müalgia
aeg-ajalt	osteonekroos*
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
harv	kristallnefroopia*§
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	günekomastia*
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	väsimus
aeg-ajalt	asteenia
<i>Uuringud</i>	
sage	kreatiniinisalduse suurenemine veres

* Nendest kõrvaltoimetest ei ole teatatud darunaviiri/kobitsistaadi kliinilistes uuringutes, kuid neid on täheldatud ravi ajal darunaviiri/ritonaviiriga ja nende teket võib eeldada ka darunaviiri/kobitsistaadiga.

§ Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „3 reegli“ alusel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

Kliinilistes uuringutes oli lööve enamasti kerge kuni mõõdukas, esinedes tihti esimese nelja ravinädala jooksul ja lahenedes ravi jätkumisel. Raske nahareaktsiooni juhtude kohta vt hoiatust lõigus 4.4.

Üherühmalises uuringus, milles uuriti 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi samaaegset manustamist üks kord ööpäevas koos teiste retroviirusvastaste ainete, katkestas 2,2% patsientidest ravi lööbe tõttu.

Raltegraviiri kliinilise arendusprogrammi käigus täheldati kliinilistes uuringutes varem ravi saanud patsientidel vaatamata põhjuslikule seosele löövet sagedamini PREZISTA't/ritonaviiri + raltegraviiri sisaldavate raviskeemide korral võrreldes nendega, mis sisaldasid ainult PREZISTA't/ritonaviiri ilma

raltegraviirita või ainult raltegraviiri ilma PREZISTA/ritonaviirita. Uurijate poolt ravimist tingituks hinnatud lööbed esinesid sarnase sagedusega. Ekspositsioonile kohandatud (igasuguse põhjusega) lööbe esinemissagedus oli vastavalt 10,9, 4,2 ja 3,8 iga 100 patsiendiaasta (PA) kohta; ravimiga seotud lööbe korral oli see vastavalt 2,4, 1,1 ja 2,3 iga 100 PA kohta. Kliinilistes uuringutes täheldatud lööbed olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja need ei põhjustanud ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lihaste ja luustiku kahjustused

Proteaasi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemist, müalgiaid, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui neid kombineeritakse NRTI-dega.

On teatatud osteonekroosi juhtudest, seda eeskätt vastavate riskifaktoritega, kaugelearenenud HIV haigusega või pikka aega retroviirusvastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Selle kõrvaltoime esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Veritsus hemofiiliaga patsientidel

On teateid spontaansete veritsuste sagenemisest proteaasi inhibiitoreid kasutavatel hemofiiliat põdevatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koos ritonaviiriga manustatava PREZISTA ohutuse hindamine lastel põhineb kolme II faasi uuringu 48-nädalasel ohutuseandmete analüüsil. Hinnati järgmisi patsientide rühmi (vt lõik 5.1):

- 80 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 6...17-aastast ja vähemalt 20 kg kehakaaluga last, kes said PREZISTA tablette koos väikese annuse ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 21 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 3...< 6-aastast ja 10...< 20 kg kehakaaluga last (16 osalejat kehakaaluga 15...< 20 kg), kes said PREZISTA suukaudset suspensiooni koos väikese annuse ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 12 RVR-i varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga last vanuses 12...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes said PREZISTA tablette koos väikese annuse ritonaviiriga üks kord ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainete (vt lõik 5.1).

Üldiselt oli ohutusprofiil neil lastel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga.

Koos kobitsistaadiga manustatava PREZISTA ohutuse hindamine lastel hõlmas 12...< 18-aastaseid noorukeid kehakaaluga vähemalt 40 kg, keda hinnati kliinilises uuringus GS-US-216-0128 (varem ravi saanud, viroloogilise supressiooniga, N = 7). Selle noorukitel läbi viidud uuringu ohutusanalüüs ei tuvastanud uusi ohutuslaseid probleeme lisaks darunaviiri ja kobitsistaadi teadaolevale ohutusprofiilile täiskasvanutel.

Muud patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

PREZISTA't ja sellega koos manustatavat ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kasutanud 1968 eelnevalt ravitud patsiendi hulgas oli C- või B-hepatiiti nakatunuid 236. Hepatiiti nakatunud patsientide puhul oli maksa transaminaaside tõus ravi käigus tõenäolisem kui neil, kes ei põdenud kroonilist viirushepatiiti (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägedast PREZISTA ja koos sellega manustatava kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiri üleannustamisest inimestel on andmed piiratud. Tervetele vabatahtlikele on manustatud ühekordseid kuni 3200 mg darunaviiri suukaudse lahuse annuseid eraldi ja kuni 1600 mg darunaviiri annuseid tablettide kujul kombinatsioonis ritonaviiriga ilma, et oleks ilmnenud ebasoodsaid toimeid.

PREZISTA üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. PREZISTA üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Kuna darunaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist suure tõenäosusega abi toimeaine organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE10.

Toimemehhanism

Darunaviir on HIV-1 proteaasi dimerisatsiooni ja katalüütilise aktiivsuse inhibiitor ($K_D 4,5 \times 10^{-12}M$). Ta inhibeerib selektiivselt HIV poolt kodeeritud Gag-Pol polüproteiinide lõhestumist viirusega infitseeritud rakkudes, hoides seeläbi ära küpsete infektsioossete viiruspartiklite moodustumise.

Viirusvastane toime *in vitro*

Darunaviiril on aktiivsus HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliselt isoleeritud tüvede ning HIV-2 laboratoorsete tüvede vastu akuutselt infitseeritud T-rakuliinides, inimese perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja inimese monotsüütides/makrofaagides; keskmised EC_{50} väärtused jäävad vahemikku 1,2 kuni 8,5 nM (0,7 kuni 5,0 ng/ml). Darunaviiril on *in vitro* viirusvastane toime paljude HIV-1 grupi M (A, B, C, D, E, F, G) ja grupi O primaarsete isolaatide vastu; EC_{50} väärtused jäävad vahemikku < 0,1 kuni 4,3 nM.

Need EC_{50} väärtused on tunduvalt väiksemad 50% tsellulaarse toksilisuse kontsentratsioonist vahemikus 87 μM kuni > 100 μM .

Resistentsus

Darunaviirresistentse viiruse *in vitro* selektsioon *wild type* HIV-1-st oli pikaajaline (> 3 aastat). Selekteerunud viirused ei olnud võimelised paljunema darunaviiri 400 nM ületavate kontsentratsioonide juures. Nendes tingimustes selekteerunud ja darunaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega (vahemik: 23...50 korda) viiruste puhul esines proteaasi geenis 2...4 aminohappe asendust. Valikuuringus ei saa tekkivate viiruste vähenenud tundlikkust darunaviiri suhtes selgitada nende proteaasimutatsioonide tekkimisega.

RVR-i varem saanud patsientide kliiniliste uuringute andmed (uuringu *TITAN* ja *POWER* 1, 2 ja 3 ning *DUET* 1 ja 2 uuringute koondanalüüs) näitas, et viroloogiline ravivastus PREZISTA manustamisel koos väikese annuse ritonaviiriga vähenes, kui ravieelselt esines 3 või enam darunaviiri RAM-i (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L või M, T74P, L76V, I84V ja L89V) või kui need mutatsioonid kujunesid ravi jooksul.

Ravieelse darunaviiri EC₅₀ suurenevat muutust kordades (FC) seostati viroloogilise vastuse vähenemisega. Alumise ja ülemise kliinilise piirväärtusena määratleti 10 ja 40. Isolaadid ravieelse FC väärtusega ≤ 10 on tundlikud; isolaadid FC väärtusega > 10 kuni 40 on vähenenud tundlikkusega; isolaadid FC väärtusega > 40 on resistentsed (vt „Kliinilised tulemused“).

Viirused, mis isoleeriti patsientidelt, kellel PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi tulemuseks oli tagasilöögina viroloogiline ebaõnnestumine, ja mis olid ravieelselt tundlikud tipranaviiri suhtes, jäid enamikel juhtudel tipranaviiri suhtes tundlikuks ka pärast ravi.

Resistentse HIV viiruse kujunemise väikseimat kiirust täheldati varem RVR-i mitte saanud patsientidel, keda raviti esmakordselt darunaviiri ja muu RVR kombinatsiooniga.

Allolevas tabelis on näidatud HIV-1 proteaasi mutatsioonide arenemine ja tundlikkuse kadu PI-de suhtes viroloogilise ebaõnnestumise puhul tulemusnäitaja korral uuringutes *ARTEMIS*, *ODIN* ja *TITAN*.

	ARTEMIS 192. nädal	ODIN 48. nädal		TITAN 48. nädal
	PREZISTA/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	PREZISTA/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 294	PREZISTA/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 296	PREZISTA/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 298
Viroloogiliste ebaõnnestumiste koguarv ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Tagasilöögina	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Varasema supressioonita isikud	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja genotüübid, tekkinud mutatsioonid ^b tulemusnäitajana, n/N				
Primaarsed (peamised) PI mutatsioonid	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM-id	4/43	7/60	4/42	10/28
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja fenotüübid, mis näitasid tundlikkuse kadu PI-de suhtes tulemusnäitajana, võrreldes ravieelsega, n/N				
PI				
darunaviir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviir	0/39	1/58	0/40	0/22
atasanaviir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR mitte-VF tsenseeritud algoritm HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml alusel, välja arvatud uuringus *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 koopiat/ml)

^b IAS-USA loetelud

Vähesel määral täheldati HIV-1 viiruse resistentsuse teket RVR-i varem mittesaanud patsientidel, keda raviti esmakordselt darunaviiri/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos teiste RVR-idega, ja varem RVR-i saanud patsientidel, kellel ei esinenud darunaviiri RAM-e ja kes said darunaviiri/kobitsistaadi kombinatsiooni teiste RVR-idega. Alljärgnev tabel näitab HIV-1 proteaasi mutatsioonide teket ja resistentsust PI-de suhtes viroloogilistel ebaõnnestujatel uuringu GS-US-216-130 lõpus.

	GS-US-216-130 48. nädal	
	Varem ravi mittesaanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 295	Varem ravi saanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 18
Viroloogiliselt ebaõnnestunud isikute arv ^a ja mutatsioonide tekkimisega genotüübi andmed ^b uuringu lõpus, n/N		
Esmased (peamised) PI mutatsioonid	0/8	1/7
PI RAM-id	2/8	1/7
Viroloogiliselt ebaõnnestunud isikute arv ^a ja PI-de suhtes resistentsust näitava fenotüübi andmed ^c , n/N		
HIV PI		
darunaviir	0/8	0/7
amprenaviir	0/8	0/7
atazanaviir	0/8	0/7
indinaviir	0/8	0/7
lopinaviir	0/8	0/7
sakvinaviir	0/8	0/7
tipranaviir	0/8	0/7

^a Viroloogiline ebaõnnestumine on defineeritud kui mitte kunagi allasurutud: kinnitatud HIV-1 RNA < 1 log₁₀ vähenemine algtasemest ja ≥ 50 koopiat/ml 8. nädalaks; tagasilöö: HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, millele järgneb kinnitatud HIV-1 RNA ≥ 400 koopiat/ml või kinnitatud > 1 log₁₀ HIV-1 RNA suurenemine nadiirist; katkestamised HIV-1 RNA ≥ 400 koopiat/ml viimasel visiidil.

^b IAS-USA nimekirjad

^c GS-US216-130 ei olnud algtaseme fenotüüp kättesaadav.

Ristuv resistentsus

Darunaviiri FC oli väiksem kui 10 90%-l kliinilistest isolaatidest (n = 3309), mis on resistentsed amprenaviiri, atazanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakvinaviiri ja/või tipranaviiri suhtes, mis näitab, et enamike PI-de suhtes resistentsed viirused on jätkuvalt tundlikud darunaviiri suhtes.

Uuringus *ARTEMIS* ei täheldatud viroloogilistel ebaõnnestujatel ristuvat resistentsust teiste PI-dega. Uuringus GS-US-216-130 ei täheldatud viroloogilistel ebaõnnestujatel ristuvat resistentsust teiste HIV PI-dega.

Kliinilised tulemused

Kobitsistaadi farmakokineetilist võimendusvõimet darunaviirile hinnati I faasi uuringus tervetel vabatahtlikel, kellele manustati 800 mg darunaviiri kas koos 150 mg kobitsistaadiga või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Darunaviiri püsikonsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid olid võrreldavad nii võimendatud kobitsistaadi kui ka ritonaviiriga. Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Täiskasvanud patsiendid

800 mg darunaviiri üks kord ööpäevas ja koos sellega manustatava 150 mg kobitsistaadi üks kord ööpäevas raviskeemi efektiivsus varem retroviirusvastast ravi mittesaanud ja ravi varem saanud patsientidel

GS-US-216-130 on üherühmaline avatud III faasi uuring, milles hinnatakse darunaviiri ja sellega koos manustatava kobitsistaadi farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust 313-l HIV-i nakkusega täiskasvanud patsiendil (295 varem ravi mittesaanud patsienti ja 18 varem ravi saanud patsienti). Need patsiendid said 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi üks kord ööpäevas koos uuri ja valitud foonravi raviskeemiga, mis sisaldas kahte aktiivset NRT-d.

Sellesse uuringusse kaasatud HIV-1 nakkusega patsientidel ei esinenud genotüübi sõeluuringus darunaviiri RAM-e ja plasmas oli HIV-1 RNA ≥ 1000 koopiat/ml. Alljärgnev tabel näitab uuringu GS-US-216-130 48. nädala efektiivsuse andmete analüüsi:

	GS-US-216-130		
48. nädala tulemused	Varem ravi mittesaanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 295	Varem ravi saanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 18	Kõik isikud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
keskmine HIV-1 RNA log muutus algtasemest (log ₁₀ koopiat/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algtasemest ^b	+174	+102	+170

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

^b Viimati tehtud läbivaatuse arvestuslik väärtus

800 mg PREZISTA üks kord ööpäevas ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas efektiivsus varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel

Tõendid üks kord ööpäevas võetava PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg tõhususe kohta põhinevad analüüsil, mis teostati 192 nädala andmete põhjal, mis pärinevad randomiseeritud, kontrollitud, avatud III faasi ARTEMIS-uuringust, kus osalevad retroviirusvastast ravi varem mittesaanud HIV-1 nakkusega patsiendid ja kus võrreldakse üks kord ööpäevas võetavat PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg ööpäevase annusega (mida manustatakse päevas kas ühes või kahes osas). Mõlemas raviharus kasutati fikseeritud foonravina üks kord ööpäevas 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati ja üks kord ööpäevas 200 mg emtritsitabiini.

Alljärgnevas tabelis on esitatud ARTEMIS-uuringu 48 nädala ja 96 nädala analüüsist pärinevad tõhususe andmed:

	ARTEMIS					
	48. nädal ^a			96. nädal ^b		
Tulemusnäitajad	PREZISTA/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	lopinaviir/ ritonaviir 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% CI erinevuses)	PREZISTA/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	lopinaviir/ ritonaviir 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% CI erinevuses)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^c	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
Kõik patsiendid						
Ravieelne 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
Ravieelne 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
Ravieelne CD4+ rakkude arv < 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
Ravieelne CD4+ rakkude arv ≥ 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
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algtasemega võrreldes (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

- ^a Andmed põhinevad 48 nädala analüüsil
^b Andmed põhinevad 96 nädala analüüsil
^c Imputeerimine vastavalt TLOVR algoritmile
^d Vastavalt normaalsele lähendamisele ravivastuse osakaalu erinevusele
^e Mittelõpetanu on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: ravi enneaegselt lõpetanud patsientide puhul muutus = 0

Võrreldavat viroloogilist vastust ravile PREZISTA/ritonaviiriga, mis defineeriti kui nende patsientide osakaal, kelle plasma HIV-1 RNA tase oli < 50 koopiat/ml, näidati (eelnevalt defineeritud 12% võrreldavuse määraga) nii ravikavatsuslikus (ITT) kui ka protokollijärgses (OP) populatsioonis 48 nädala analüüsis. Neid tulemusi kinnitati 96. ravinädala andmete analüüsiga uuringus *ARTEMIS*. Need tulemused püsisid uuringus *ARTEMIS* stabiilsena kuni 192. uuringunädalani.

600 mg PREZISTA (kaks korda ööpäevas) ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiri (kaks korda ööpäevas) efektiivsus varem RVR-i saanud patsientidel

PREZISTA ja koos sellega manustatava ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsuse tulemused varem RVR-i saanud patsientidel põhinevad III faasi kliinilise uuringu *TITAN* (varem RVR-i saanud patsiendid, keda ei ole varem lopinaviiriga ravitud) 96 nädala analüüsil, III faasi uuringu *ODIN* (varem RVR-i saanud patsiendid, kellel puudusid DRV-RAM-id) 48 nädala analüüsil ning IIb faasi kliiniliste uuringute *POWER 1* ja *2* (varem RVR-i saanud patsiendid, kellel on tugev resistentsus proteaasi inhibiitorite suhtes) 96 nädala andmete analüüsil.

TITAN on randomiseeritud kontrollitud avatud III faasi kliiniline uuring, kus võrreldakse PREZISTA't koos samaaegselt manustatava ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) vs. lopinaviir/ritonaviir (400/100 mg kaks korda ööpäevas) HIV-1 infektsiooniga varem RVR-i saanud täiskasvanud patsientidel, keda varem ei ole lopinaviiriga ravitud. Mõlemas rühmas kasutati optimeeritud foonravi (*optimised background regimen*, OBR), mis sisaldas vähemalt kahte retroviirusvastast preparaati (NRTI-d koos NNRTI-dega või ilma).

Alljärgnevas tabelis on toodud uuringu *TITAN* 48 nädala analüüsi efektiivsuse andmed.

TITAN			
Tulemused	PREZISTA/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 298	lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 297	Ravi erinevus (95% erinevuse usaldusintervall)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Vastavalt TLOVR algoritmile

^b Põhineb ravivastuste (%) erinevuste normaalsel lähendamisel

^c NC = F

48. nädalal demonstreeriti nii ITT kui OP populatsioonis eelnevalt defineeritud 12% samaväärsuse määra juures PREZISTA/ritonaviiri ravi viroloogilise vastuse samaväärsust (patsientide protsent, kellel oli plasma HIV-1 RNA tase < 400 ja < 50 koopiat/ml). Neid tulemusi kinnitati 96. ravinädala andmete analüüsiga uuringus *TITAN*, kus 60,4% PREZISTA/ritonaviiri haru patsientidest oli HIV-1 RNA tase 96. nädalal < 50 koopiat/ml võrreldes 55,2% lopinaviiri/ritonaviiri harus [erinevus: 5,2%, 95% usaldusvahemik (-2,8...13,1)].

ODIN on III faasi randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldi PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas *versus* PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas varem RVR-i saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel genotüüpide resistentsuse uuringu skriining ei tuvastanud darunaviiri RAM-e (st V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ning HIV-1 RNA skriiningu tulemuseks oli > 1000 koopiat/ml. Efektiivsuse analüüsi aluseks

on 48 ravinädalat (vt alljärgnev tabel). Mõlemas uuringuharus kasutati optimeeritud foonravi skeemina (OBR) ≥ 2 NRTI-sid.

ODIN			
<i>Tulemused</i>	PREZISTA/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 294	PREZISTA/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 296	Ravi erinevus (95% erinevuse UI)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (–6,1; 8,5) ^b
Ravieelse HIV-1 RNA-ga (koopiat/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (–3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	–15,7% (–39,2; 7,7)
Ravieelse CD4+ rakkude hulgaga ($\times 10^6/l$)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (–5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	–3,4% (–24,5; 17,8)
HIV-1 kladiga			
Tüüp B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (–3,4; 15,6)
Tüüp AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	–0,7% (–14,0; 12,6)
Tüüp C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	–6,1% (–2,6; 13,7)
Muud ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	–28,2% (–51,0; –5,3)
keskmine CD4+ rakkude arvu muutus võrreldes ravieelsega ($\times 10^6/l$) ^e	108	112	–5 ^d (–25; 16)

^a Väärtused vastavalt TLOVR algoritmile

^b % vastuse erinevuste tavapärase ühtlustamise alusel

^c Klaadid A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ja CRF06_CPX

^d Keskmiste erinevus

^e Viimane hindamine toimus pärast arvestust

48. nädalal defineeriti viroloogilise vastusena patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase plasmas oli < 50 koopiat/ml; PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raviskeemi puhul ei olnud viroloogiline vastus väiksem (eelnevalt defineeritud 12% mittevähendamise piirväärtus) kui PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas puhul, ühtemoodi nii ITT kui OP populatsioonis.

Varem RVR-i saanud patsientide raviskeemi PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas ei tohi kasutada patsientidele, kellel esineb üks (või rohkem) darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioon (DRV-RAM-id) või kui HIV-1 RNA on $\geq 100 000$ koopiat/ml või CD4+ rakkude arv on < 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Piiratud andmed on saadaval patsientide kohta, kelle HIV-1 klad ei ole B.

POWER 1 ja POWER 2 on randomiseeritud kontrollitud uuringud, milles võrreldakse PREZISTA't koos samaaegselt manustatud ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kontrollgrupiga, kus manustatakse uurija poolt valitud PI(de) raviskeemi HIV-1-infektsiooniga patsientidele, kellel oli eelnevalt viroloogiliselt ebaõnnestunud enam kui üks PI-d sisaldav raviskeem. Mõlemas uuringus kasutati OBR, mis sisaldas vähemalt 2 NRTI-d koos enfuvirtiidiga (ENF) või ilma.

Alljärgnevas tabelis on toodud **POWER 1** ja **POWER 2** koondatud uuringute 48 nädala ja 96 nädala analüüside efektiivsuse andmed.

POWER 1 ja POWER 2 koondandmed						
	48. nädal			96. nädal		
<i>Tulemusnäitajad</i>	PREZISTA/rit onaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas n = 131	Kontroll n = 124	Ravi erinevus	PREZISTA/rit onaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas n = 131	Kontroll n = 124	Ravi erinevus
HIV RNA < 50 koopiat/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
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Väärtused arvestatud TLOVR algoritmi alusel

^b Viimane edasikantud väärtus (Last Observation Carried Forward, LOCF).

^c 95% usaldusintervall.

POWER uuringute käigus saadud 96-nädalase ravi analüüsiandmed näitavad retroviiruse vastast toimet ja immunoloogilist kasu.

59 ravivastusega patsientide seast, kellel ilmnis täielik viiruse supressioon (< 50 koopiat/ml) 48. nädalal, säilis 96. nädalaks ravivastus 47 patsiendil (80% ravivastusega uuritavatest 48. nädalal).

Ravieelne genotüüp või fenotüüp ja viroloogiline ravivastus

Näidati, et ravieelne genotüüp ja darunaviiri FC (muutus tundlikkuses võrreldes referentsiga) olid viroloogilise tulemuse ennustavaks faktoriks.

Ravivastusega patsientide osakaal (%) (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 24. ravinädalal) PREZISTA[®] le manustatuna koos ritonaviiriga 600/100 mg kaks korda ööpäevas vastavalt ravieelsele genotüübile^a, ravieelsele darunaviiri FC-le ja enfuvirtiidi (ENF) kasutusele: Ravitulemused POWER ja DUET uuringute alusel.

	Ravieelsete mutatsioonide arv ^a				Ravieelne DRV FC ^b			
Ravivastus (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 24. ravinädalal) %, n/N	Kõik vahemik ud	0...2	3	≥ 4	Kõik vahemikud	≤ 10	10...40	> 40
Kõik patsiendid	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patsiendid, kes ei ole varem ENF kasutanud või ei kasuta esmakordselt ^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
Patsiendid, kes kasutasid ENF esmakordselt ^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 Mutatsioonide arv PREZISTA/ritonaviiri ravivastuse vähenemisega seotud mutatsioonide loetelust (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L või M, T74P, L76V, I84V või L89V)

^b EC₅₀ muutus kordades

^c „Patsiendid, kes ei ole varem ENF-i kasutanud või ei kasuta esimest korda“ on patsiendid, kes ei olnud varem ENF-i kasutanud või kes kasutasid ENF-i, kuid mitte esimest korda

^d „Patsiendid, kes kasutasid ENF-i esimest korda“ on patsiendid, kes kasutasid ENF-i esimest korda

Lapsed

PREZISTA ja ritonaviiri efektiivsus lastel

RVR-i varem saanud lapsed vanuses 6... < 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg

DELPHI on avatud II faasi uuring, milles hinnatakse PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust 80-l RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 6...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg. Need patsiendid said PREZISTA't/ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 4.2, annustamissoovitused kehakaalu järgi). Viroloogiline vastus defineeriti plasma HIV-1 RNA viiruskoormuse vähenemisena vähemalt 1,0 log₁₀ võrra vs. algväärtus.

Patsientidel, kellel esines risk ravi katkestamiseks ritonaviiri suukaudse lahuse talumatuse tõttu (nt ebameeldiv maitse), oli uuringu jooksul lubatud üle minna kapslite ravimvormile. 44-st ritonaviiri suukaudset lahust võtnud patsiendist 27 läks üle 100 mg kapsli vormile ja kaalupõhiste ritonaviiri annuste ületamisel ei täheldatud neil muutusi ohutuse osas.

DELPHI	
48. nädala tulemused	PREZISTA/ritonaviir N = 80
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	47,5% (38)
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ^b	147

^a Vastavalt TLOVR algoritmile.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: ravi enneaegselt lõpetanud patsientide puhul muutus = 0.

Vastavalt TLOVR mitteviroloogilise ebaõnnestumise tsenseeritud algoritmile esines 24-l (30,0%) patsiendil viroloogiline ebaõnnestumine, neist 17-l (21,3%) oli tagasilöögifenomen ja 7-l (8,8%) patsiendil ravivastus puudus.

RVR-i varem saanud lapsed vanuses 3... < 6 aastat

PREZISTA/ritonaviiri kaks korda ööpäevas farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega hinnati 21-l RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 3... < 6 aastat ja kehakaaluga 10... < 20 kg avatud II faasi kliinilises uuringus *ARIEL*. Patsiendid said ravimeid kaks korda ööpäevas, annus määrati kehakaalu järgi – patsiendid kehakaaluga 10... < 15 kg said darunaviiri/ritonaviiri annuses 25/3 mg/kg kaks korda ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga 15... < 20 kg said darunaviiri/ritonaviiri annuses 375/50 mg kaks korda ööpäevas. Lastel (16 patsienti kehakaaluga 15... < 20 kg ja 5 patsienti kehakaaluga 10... < 15 kg), kes said raviks PREZISTA/ritonaviiri kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega, hinnati 48. nädalal viroloogilist vastust, mis defineeriti patsientide protsendina, kellel plasma viiruskoormus oli < 50 HIV-1 RNA koopiat (vt lõik 4.2, annustamissoovitused kehakaalu järgi).

ARIEL		
48. nädala tulemused	PREZISTA/ritonaviir	
	10... < 15 kg (n = 5)	15... < 20 kg (n = 16)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ rakkude protsentuaalne muutus algväärtusest ^b	4	4
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ^b	16	241

^a Vastavalt TLOVR algoritmile.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega.

Andmed efektiivsuse kohta lastel kehakaaluga alla 15 kg on piiratud ja soovitusi annustamise kohta anda ei saa.

RVR-i varem mittesaanud lapsed vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg

DIONE on avatud II faasi uuring, milles hinnatakse PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust 12-l RVR-i varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 12...< 18 aastat ning kehakaaluga vähemalt 40 kg. Need patsiendid said PREZISTA[®]/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Viroloogiline vastus defineeriti plasma HIV-1 RNA viiruskoormuse vähenemisena vähemalt 1,0 log₁₀ võrra vs. algväärtus.

DIONE	
48. nädala tulemused	PREZISTA/ritonaviir N = 12
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ rakkude protsentuaalne muutus algväärtusest ^b	14
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ viiruskoormuse vähenemine algväärtusest	100%

^a Arvestamine TLOVR-i algoritmi järgi.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: patsientidel, kes katkestasid ravi enneaegu, arvestati muutus = 0.

PREZISTA ja kobitsistaadi efektiivsus lastel

II/III faasi avatud uuringus GS-US-216-0128 hinnati 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi (manustatud eraldi tablettidena) ja vähemalt 2 NRTI efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat 7 HIV-1 infektsiooniga varem ravi saanud, viroloogilise supressiooniga noorukil kehakaaluga vähemalt 40 kg. Patsiendid said ravi stabiilse retroviirusvastase skeemi järgi (vähemalt 3 kuud), mis koosnes koos ritonaviiriga manustatavast darunaviirist kombinatsioonis 2 NRTI-ga. Ritonaviir asendati 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas ning patsiendid said jätkuvalt ravi darunaviiriga (N = 7) ja 2 NRTI-ga.

RVR-i varem saanud, viroloogilise supressiooniga noorukite viroloogilised tulemused 48. nädalal	
GS-US-216-0128	
Tulemusnäitajad 48. nädalal	Darunaviir/kobitsistaat + vähemalt 2 NRTI-d (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml FDA hetkeseisu lähenemisviisi järgi	85,7% (6)
CD4+ rakkude protsentuaalse muutuse mediaan algväärtusest ^a	-6,1%
CD4+ rakkude arvu muutuse mediaan algväärtusest ^b	-342 rakku/mm ³

^a Imputeerimata (jäljimisandmed).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Kliinilises uuringus hinnati darunaviiri/ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/100 mg üks kord ööpäevas) kombinatsioonis taustaraviga 36 rasedal (18 kummaski rühmas) teise ja kolmanda trimestri ajal ning sünnitusjärgsel ajal. Mõlemas rühmas säilis viroloogiline vastus kogu uuringu ajal. Ülekannet emalt lapsele ei tekkinud ühelgi imikul, kelle emad said sünnituse ajal retroviirusvastast ravi. Uuriti 31 naist. Võrreldes juba teadaoleva darunaviiri/ritonaviiri ohutusprofiiliga HIV-1 nakatunud täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2) ei leitud uusi kliiniliselt olulisi ohutusega seotud tulemusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Darunaviiri farmakokineetilisi omadusi (koos kobitsistaadiga või ritonaviiriga manustamisel) on hinnatud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-1-infektsiooniga patsientidel. HIV-1-infektsiooniga patsientidel oli darunaviiri ekspositsioon suurem kui tervetel uuritavatel. Darunaviiri suurem ekspositsioon HIV-1-infektsiooniga patsientidel tervete uuritavatega võrreldes võib olla seletatav α_1 -happelise glükoproteiini (AAG) suurema kontsentratsiooniga HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mille tulemuseks on darunaviiri suurem seondumine plasma AAG-ga ja seeläbi suurem plasmakontsentratsioon.

Darunaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A kaudu. Kobitsistaat ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A, suurendades seeläbi märkimisväärselt darunaviiri plasmakontsentratsiooni.

Teabe saamiseks kobitsistaadi farmakokineetiliste omaduste kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub darunaviir kiiresti. Darunaviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul tavaliselt 2,5...4,0 tunni jooksul.

Eraldi manustatud darunaviiri ühekordse 600 mg annuse absoluutne suukaudne biosaadavus oli ligikaudu 37% ning see suurenes ligikaudu 82%-ni, kui samaaegselt manustati 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Ilma toiduta manustamisel oli darunaviiri suhteline biosaadavus kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul väiksem kui koos toiduga manustamisel. Seetõttu tuleb PREZISTA tablette võtta koos kobitsistaadi või ritonaviiri ja koos toiduga. Toidu iseloom ei mõjuta darunaviiri ekspositsiooni.

Jaotumine

Darunaviiri seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Darunaviir seondub põhiliselt plasma α_1 -happelise glükoproteiiniga.

Darunaviiri intravenoosse manustamise korral oli tema jaotumise maht $88,1 \pm 59,0$ l (keskmine $\pm$ SD), mis suurenes $131 \pm 49,9$ l-ni (keskmine $\pm$ SD) 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas koosmanustamisel.

Biotransformatsioon

In vitro katsed inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et darunaviir läbib põhiliselt oksüdatiivse metabolismi. Darunaviir metaboliseerub ulatuslikult maksa CYP süsteemi kaudu ja peaaegu ainult isoensüümi CYP3A4 kaudu. ^{14}C -märgistatud darunaviiri uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et pärast ühekordse 400/100 mg darunaviiri koos ritonaviiriga annuse manustamist on suurema osa radioaktiivsuse näol plasmas tegemist muutumatul kujul toimeainega. Inimestel on kindlaks tehtud vähemalt kolm darunaviiri oksüdatiivset metaboliiti; kõigi aktiivsus oli vähemalt 10 korda väiksem darunaviiri aktiivsusest *wild type* HIV vastu.

Eritumine

Pärast 400/100 mg ^{14}C -märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga annuse manustamist leiti ligikaudu 79,5% ja 13,9% ^{14}C -darunaviiri manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Muutumatul kujul darunaviir moodustas ligikaudu 41,2% ja 7,7% manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Darunaviiri terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg koos ritonaviiriga manustamisel oli ligikaudu 15 tundi.

Ainult darunaviiri (150 mg) intravenoosne kliirens oli 32,8 l/h ja koos väikses annuses ritonaviiriga manustamisel 5,9 l/h.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 74-l varem ravi saanud lapsel vanuses 6...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg näitas, et PREZISTA/ritonaviiri kaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad PREZISTA't/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 14-l varem ravi saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15...< 20 kg näitas, et PREZISTA/ritonaviiri kaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad PREZISTA't/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni, võetuna üks kord ööpäevas, farmakokineetika 12-l RVR-i mittedaanud lapsel vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg näitas, et PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas põhjustab samasuguse darunaviiri ekspositsiooni kui täiskasvanutel, kes saavad PREZISTA't/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas. Seetõttu võib sama, üks kord ööpäevas, annustamist kasutada ravi saanud noorukitel vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Üks kord ööpäevas võetud darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetika 10-l RVR-i varem saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat kehakaaluga vähemalt 14 kg...< 20 kg näitas, et kehakaalul põhinevad PREZISTA/ritonaviiri annused põhjustavad samasuguse darunaviiri ekspositsiooni kui täiskasvanutel, kes saavad PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Lisaks kinnitas darunaviiri ekspositsiooni farmakokineetiline modelleerimine ja simulatsioon lastel vanuses 3...< 18 aastat kliinilistes uuringutes täheldatud darunaviiri ekspositsioone ja lubas tuvastada kehakaalul põhineva PREZISTA/ritonaviiri üks kord ööpäevas annustamisskeemi kas RVR-i varem mittedaanud või RVR-i saanud lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg ning kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Koos 150 mg kobitsistaadiga manustatava 800 mg darunaviiri farmakokineetikat lastel on uuritud uuringus GS-US-216-0128 osalenud 7 noorukil vanuses 12...< 18 aastat, kehakaaluga vähemalt 40 kg. Noorukite geomeetriline keskmine ekspositsioon (AUC_{tau}) oli darunaviiril sarnane ja kobitsistaadi puhul 19% suurenenud võrreldes ekspositsioonidega täiskasvanutel, kellele manustati 800 mg darunaviiri koos 150 mg kobitsistaadiga uuringus GS-US-216-0130. Kobitsistaadi puhul täheldatud erinevust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

	Täiskasvanud uuringus GS-US-216-0130, 24. nädal (viide)^a Keskmine (%CV) GLSM	Noorukid uuringus GS-US-216-0128, 10. päev (test)^b Keskmine (%CV) GLSM	GLSM suhe (90% CI) (test/viide)
N	60 ^c	7	
Darunaviiri farmakokineetika parameeter			
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)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83...1,17)
C_{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34...1,48)
Kobitsistaadi farmakokineetika parameeter			
AUC_{tau} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95...1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4)	1116 (20,0)	1,16 (1,00...1,35)

	945	1095	
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 24. nädala intensiivsed farmakokineetika andmed isikutelt, kes said 800 mg darunaviiri + 150 mg kobitsistaati.

^b 10. päeva intensiivsed farmakokineetika andmed isikutelt, kes said 800 mg darunaviiri + 150 mg kobitsistaati.

^c AUC_{tau} ja C_{tau}: N = 59.

^d AUC_{tau} ja C_{tau} hindamiseks uuringus GS-US-216-0128 kasutati 24 tunni kontsentratsiooni asemel annustamiseelset kontsentratsiooni (0 tundi).

^e C_{tau} GLSM väärtused uuringutes GS-US-216-0130 ja GS-US-216-0128 olid vastavalt N = 57 ja N = 5.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs HIV-infektsiooniga patsientidel näitas, et darunaviiri farmakokineetika ei ole märkimisväärselt erinev HIV-infektsiooniga patsientidel uuritud vanusevahemikus 18...75 aastat (n = 12, vanus ≥ 65) (vt lõik 4.4). Siiski on andmed üle 65-aastaste patsientide kohta piiratud.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas darunaviiri veidi suuremat ekspositsiooni (16,8%) HIV-infektsiooniga naistel kui meestel. See erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Neerukahjustus

¹⁴C-märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga läbi viidud massitasakaalu uuringu tulemused näitasid, et ligikaudu 7,7% darunaviiri manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul.

Kuigi neerukahjustusega patsientidel ei ole darunaviiri kasutamist uuritud, on populatsiooni farmakokineetika analüüs näidanud, et mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min, n = 20) HIV-infektsiooniga patsientidel ei muutunud oluliselt darunaviiri farmakokineetika (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseerub ja elimineeritakse põhiliselt maksa kaudu. Mitmekordse annustamise uuringus PREZISTA manustamisel koos ritonaviiriga annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas kerge (Child-Pugh' klass A; n = 8) ja mõõduka (Child-Pugh' klass B, n = 8) maksakahjustusega uuritavatel ilmnes, et darunaviiri plasmakontsentratsiooni olid sarnased tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuna sidumata darunaviiri kontsentratsioon oli vastavalt 55% (Child-Pugh' klass A) ja 100% (Child-Pugh' klass B) kõrgem ja kuna selle tõusu kliiniline tähtsus on teadmata, siis seetõttu tuleks PREZISTA't kasutada ettevaatusega. Raske maksakahjustuse mõju darunaviiri farmakokineetikale ei ole veel uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ekspositsioon 600/100 mg kaks korda ööpäevas ja 800/100 mg üks kord ööpäevas darunaviiri ja ritonaviiri võtmise järel retroviirusvastases raviskeemis oli raseduse ajal üldiselt väiksem kui sünnitusjärgsel ajal. Kuid seostumata darunaviiri (st aktiivse) farmakokineetilised parameetrid vähenesid raseduse ajal vähem kui sünnitusjärgsel ajal, sest raseduse ajal võrreldes sünnitusjärgse ajaga, suurenes darunaviiri seostumata fraktsiooni osakaal.

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 600/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist kaks korda ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ±standardhälve)	Raseduse teine trimester (n = 12) ^a	Raseduse kolmas trimester (n = 12)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n = 12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n = 11 AUC_{12h} jaoks

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/100 mg darunaviir/ritonaviiri manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ±standardhälve)	Raseduse teine trimester (n = 17)	Raseduse kolmas trimester (n = 15)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n = 16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 28%, 26% ja 26% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 18% ja 16% madalamad ja 2% kõrgemad kui sünnitusjärgsel ajal.

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 33%, 31% ja 30% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 29%, 32% ja 50% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal.

Ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni. Naistel, kes said raseduse teisel trimestril darunaviir/kobitsistaadi, olid keskmised individuaalsed totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 49%, 56% ja 92% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega; raseduse kolmandal trimestril olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 37%, 50% ja 89% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Ka ravimi seondumata fraktsioon vähenes oluliselt, kaasa arvatud C_{min} tasemete ligikaudu 90% vähenemine. Nende madalate ekspositsioonide põhiliseks põhjuseks on kobitsistaadi ekspositsiooni oluline vähenemine rasedusega seotud ensüümide induktsiooni tagajärjel (vt allpool).

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadi manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n = 7)	Raseduse kolmas trimester (n = 6)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Kobitsistaadi ekspositsioon oli raseduse ajal madalam, mis viib potentsiaalselt suboptimaalse darunaviiri võimendava toimeni. Raseduse teisel trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 50%, 63% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Raseduse kolmandal trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 27%, 49% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse loomkatsed ainult darunaviiriga on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel ning darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga rottidel ja koertel.

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ilmnemine ainult darunaviiri ravi piiratud toimed. Närilistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnäär.

Täheldati erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud langust koos aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja pikenemisega.

Muutusi täheldati maksas (hepatotsüütide hüpertroofia, vakuolisatsioon, maksaensüümide tõus) ja kilpnäärmes (follikulaarne hüpertroofia). Võrreldes ainult darunaviiri manustamisega, ilmnes darunaviiri ja ritonaviiri kombineerimisel rottide puhul vähene mõju tugevnemine erütrotsüütidega seotud näitajatele, maksale ja kilpnäärmele ning kõhunäärme saarekeste fibroosile (ainult isastel rottidel). Koertel tehti tähtsamad toksilisuse leiud või põhilised sihtorganid kindlaks ekspositsioonide puhul, mis olid samaväärsed kliinilise ekspositsiooniga soovitatud annuse kasutamisel.

Rottidel läbi viidud uuringus vähenesid emasloomadel toksilisuse tõttu kollaskeha ja munaraku pesastumiste arv. Muus mõttes ei täheldatud toimet paaritumisele või viljakusele darunaviiri annuste kuni 1000 mg/kg ööpäevas ja ekspositsioonide puhul, mis oli madalamad (AUC – 0,5 korda) kui kliiniliselt soovitatava annuse kasutamisel inimestel. Samade annusetasemeteni ei olnud eraldi manustatud darunaviir teratogeenne rottidel ja küülikutel ega hiirtel, kui viimased said darunaviiri kombinatsioonis ritonaviiriga. Ekspositsioonid olid madalamad kui soovitatud kliinilise annuse kasutamisel inimestel. Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas darunaviir koos ritonaviiriga või ilma järglaste kehakaalu kasvu mööduvat aeglustumist laktatsiooni ajal ning kerget hilinemist silmade ja kõrvade avanemise ajas. Darunaviiri kombineerimisel ritonaviiriga vähenes poegade arv, kes jäid ellu laktatsiooni jooksul. Need toimed võivad olla sekundaarsed poegade ekspositsioonis toimeainele läbi emapiima ja/või emasloomade toksilisusele. Võõrutusjärgseid funktsioone ei mõjutanud darunaviir üksinda ega kombinatsioonis ritonaviiriga. Juveniilsete rottide puhul, kellele manustati darunaviiri ravimiannuseid kuni 23.–26. päevani, täheldati suuremat suremust koos krampidega mõnedel isenditel. Ravimi kontsentratsioon plasmas, maksas ja ajus oli oluliselt kõrgem 5.-11. elupäeval võrreldes sarnaseid annuseid mg/kg kohta saanud täiskasvanud rottidega. Peale 23. elupäeva oli kontsentratsioon sarnane täiskasvanud rottidega. Kõrgenenud kontsentratsioon oli ilmselt osaliselt põhjustatud ravimit metaboliseerivate ensüümide ebaküpsusest noortel loomadel. Raviga seotud suremust ei täheldatud juveniilsetel rottidel darunaviiri ühekordse annusega 1000 mg/kg 26. päeval või korduvate annustega 500 mg/kg 23.–50. päeval, kusjuures kontsentratsioon ja toksilisust iseloomustavad näitajad olid sarnased võrreldes täiskasvanud rottidega.

Kuna inimese hematoentsefaalbarjääri ja maksa ensüümide arenemise kiirus on ebaselge, ei tohi PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga alla 3-aastastel lastel kasutada.

Darunaviiri kartsinogeenset potentsiaali hinnati suukaudsel sundmanustamisel hiirtele ja rottidele kuni 104 nädala jooksul. Hiirtele manustati päevaannused 150, 450 ja 1000 mg/kg ning rottidele 50, 150 ja 500 mg/kg. Mõlema liigi isas- ja emasloomadel täheldati annusega seotud hepatotsellulaarse adenoomi ja kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Isastel rottidel märgiti kilpnäärme follikulaarset adenoomi. Ühegi teise hea- või halvaloomulise kasvaja esinemissageduse statistiliselt olulist tõusu darunaviiri manustamine hiirtel või rottidel ei põhjustanud. Närilistel täheldatud hepatotsellulaarsed ja kilpnäärme tuumorid arvatakse inimese jaoks olevat vaid piiratud asjakohasusega. Korduv darunaviiri manustamine rottidele põhjustas neil maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni ja kiirendas türeoidhormooni eliminatsiooni, muutes rotid, kuid mitte inimese, vastuvõtlikuks kilpnäärme kasvajatele. Suuremate testitud annuste korral oli darunaviiri süsteemne ekspositsioon (põhinedes AUC'le) inimesel soovitatud terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatuga võrreldes 0,4- kuni 0,7-kordne (hiirtel) ja 0,7- kuni 1-kordne (rottidel).

Darunaviiri 2-aastase manustamise järgselt ekspositsioonil, mis võrdus inimese ekspositsiooniga või oli alla selle, täheldati neerude muutusi hiirtel (nefroosi) ja rottidel (kroonilist progresseeruvat nefropaatiat).

Darunaviir ei olnud mutageenne ega genotoksiline seerias *in vitro* ja *in vivo* testides, kaasa arvatud Ames'i pöördmutatsiooni testis ja *in vitro* kromosoomide aberratsiooni testis inimese lümfotsüütides ning mikrotuumade testis hiirtel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüpropüülselluloos
Mikrokristalliline tselluloos
Karmelloosnaatrium
Sidrunhappe monohüdraat
Sukraloos
Maasikakreemi maitseaine
Maskeeriv maitselisand
Naatriummetüülparahüdroksübensoaat (E219)
Soolhape (pH korrigeerimiseks)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda. Vältida kokkupuudet liigse kuumusega.
Hoida originaalmahutis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaiguvärvi, mitmekordseks suspensiooni annustamiseks mõeldud 200 ml klaaspudel, millel on polüpropüleenist kork ja LPDE tihend. Pakendis on ka 6 ml pipett suukaudseks annustamiseks, pipett on gradueeritud 0,2 ml kaupa. Pudelikael on täidetud madaltiheda polüetüleeniga (LPDE), milles on annustamispipeti jaoks sobiv avaus.

PREZISTA suukaudne suspensioon on saadaval üht pudelit sisaldava pakendina.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne igakordse annuse manustamist loksutage pudelit korralikult. Ravimiga kaasasolevat suukaudse annustamise pipetti ei tohi kasutada ühegi teise ravimtoote jaoks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/380/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.veebruar 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREZISTA 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
PREZISTA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
PREZISTA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

PREZISTA 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg darunaviiri (etanolaadina).

PREZISTA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg darunaviiri (etanolaadina).

PREZISTA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri (etanolaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab maksimaalselt 2,750 mg päikeseloojangukollast FCF (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

PREZISTA 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge kapslikujuline 9,2 mm tablett, mille ühele küljele on pressitud „75“ ja teisele „TMC“.

PREZISTA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ovaalse kujuga 13,7 mm tablett, mille ühele küljele on pressitud „150“ ja teisele „TMC“.

PREZISTA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranž ovaalse kujuga 21,1 mm tablett, mille ühele küljele on pressitud „600MG“ ja teisele „TMC“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

PREZISTA on manustamisel koos väikese annuse ritonaviiriga näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooniga patsientide raviks (vt lõik 4.2).

PREZISTA 75 mg, 150 mg ja 600 mg tablette võib kasutada sobiva annustamisskeemi tagamiseks (vt lõik 4.2):

- HIV-1 infektsiooni ravis varem retroviirusvastast ravi (RVR) saanud täiskasvanutele, sh eelnevalt tugevat retroviirusvastast ravi saanud patsientidele.
- HIV-1 infektsiooni ravis vähemalt 3-aastastele ja vähemalt 15 kg kehakaaluga lastele.

Enne PREZISTA (ja sellega koos manustatava väikese annuse ritonaviiri) ravi alustamist tuleb arvesse võtta patsiendi varasemat ravianamneesi ning erinevate ravimitega seotud mutatsioonide tüüpe. Ravis tuleks võimalusel juhinduda genotüübi või fenotüübi testimisel saadud tulemustest ning varasematest raviskeemidest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega tervishoiutöötaja. Pärast ravi alustamist PREZISTA'ga tuleb patsientidele soovitada, et nad ei muudaks annust, ravimvormi ega katkestaks ravi, ilma et nad oleksid nõu pidanud oma tervishoiutöötajaga.

Annustamine

PREZISTA't tuleb alati manustada suu kaudu koos väikese annuse ritonaviiriga (farmakokineetikat võimendav ravim) ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seetõttu tuleb enne PREZISTA'ga ravi alustamist tutvuda ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

PREZISTA on müügil ka suukaudse suspensioonina, mis on mõeldud kasutamiseks patsientidel, kes ei saa PREZISTA tablette neelata (vt Ravimi omaduste kokkuvõte, PREZISTA suukaudne suspensioon).

RVR-i varem saanud täiskasvanud patsiendid

Soovitatav annustamisskeem on 600 mg kaks korda ööpäevas manustatuna koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas ja koos toiduga. PREZISTA 75 mg, 150 mg ja 600 mg tablette võib kasutada raviskeemi 600 mg kaks korda ööpäevas loomiseks.

75 mg ja 150 mg tablettide kasutamine soovitatava annuse saavutamiseks on kohane juhul, kui esineb võimalik ülitundlikkus spetsiifiliste värvainete suhtes või 600 mg tablettide neelamisraskus.

RVR-i varem mittesaanud täiskasvanud patsiendid

RVR-i varem mittesaanud patsientide annustamissoovitused vt PREZISTA 400 mg ja 800 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

RVR-i varem mittesaanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)

Kehakaalul põhinev PREZISTA ja ritonaviiri annus lastel on toodud alljärgnevas tabelis.

PREZISTA tablettide ja ritonaviiri soovitatav annus varem ravi mittesaanud lastele (3- kuni 17-aastased)^a	
Kehakaal (kg)	Annus (üks kord ööpäevas koos toiduga)
≥ 15 kg kuni < 30 kg	600 mg PREZISTA't / 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas
≥ 30 kg kuni < 40 kg	675 mg PREZISTA't / 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA't / 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg/ml

RVR-i varem saanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)

Tavaliselt soovitatakse PREZISTA't võtta koos ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koos toiduga.

Patsientidel, kellel on eelnev kokkupuude antiretroviraalsete ravimitega, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku x 10⁶/l, võib kasutada PREZISTA koos ritonaviiriga annustamiskeemi üks kord ööpäevas.

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

Kehakaalul põhinev PREZISTA ja ritonaviiri annus lastel on toodud alljärgnevas tabelis. PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri soovitatavad annused ei tohi ületada täiskasvanutele soovitatavat annust (600/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/100 mg üks kord ööpäevas).

PREZISTA tablettide ja ritonaviiri soovitatav annus varem ravi saanud lastele (3- kuni 17-aastased)^a		
Kehakaal (kg)	Annus (üks kord ööpäevas koos toiduga)	Annus (kaks korda ööpäevas koos toiduga)
≥ 15 kg kuni < 30 kg	600 mg PREZISTA't / 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas	375 mg PREZISTA't / 50 mg ritonaviir ^a kaks korda ööpäevas
≥ 30 kg kuni	675 mg PREZISTA't / 100 mg	450 mg PREZISTA't / 60 mg ritonaviir ^a

< 40 kg	ritonaviiri üks kord ööpäevas	kaks korda ööpäevas
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA't / 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas	600 mg PREZISTA't / 100 mg ritonaviir kaks korda ööpäevas

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg/ml

RVR-i varem saanud patsientidel on soovitatav HIV genotüübi testimine. Kuid kui HIV genotüübi testimine ei ole võimalik, soovatakse HIV proteaasi inhibiitoreid varem mittesaanud lastele üks kord ööpäevas ja HIV proteaasi inhibiitoreid varem saanud lastele kaks korda ööpäevas PREZISTA/ritonaviiri annustamisskeemi.

Ainult 75 mg ja 150 mg tablettide või 100 mg/ml suukaudse suspensiooni kasutamine PREZISTA soovitatava annuse saavutamiseks võib olla kohane juhul, kui esineb ülitundlikkuse võimalus spetsiifilistele värvainetele.

Nõuanne vahelejäänud annuste kohta

Kui PREZISTA ja/või ritonaviiri annus on hilineanud tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 6 tundi, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks ettenähtud PREZISTA ja ritonaviiri annuse koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 6 tundi, siis vahelejäänud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima oma tavalist ravimi võtmise skeemi.

See juhend põhineb darunaviiri 15-tunnisel poolestusajal ritonaviiriga koosmanustamisel ning soovituslikul ligikaudu 12-tunnisel annustamisintervallil.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta koos toiduga uus PREZISTA annus koos ritonaviiriga. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast ravimi võtmist, ei ole tal vaja võtta uut PREZISTA annust koos ritonaviiriga enne kui järgmisel skeemiga määratud tavapärasel ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed kasutamisel selles vanusegrupis on piiratud ja seetõttu peab PREZISTA't selles vanusegrupis kasutama ettevaatusega (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseeritakse maksa kaudu. Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientide korral ei ole vaja annustamist kohandada, siiski tuleb PREZISTA kasutamisel olla ettevaatlik. Ei ole andmeid farmakokineetika kohta raske maksakahjustuse korral. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri plasmakontsentratsioon suureneda ning ohutusprofiil halveneda. Seetõttu ei tohi raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsiendid PREZISTA't kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Alla 15 kg kehakaaluga lastel ei tohi PREZISTA/ritonaviiri kasutada, sest selles vanuserühmas ei ole piisaval hulgal patsientidel annust määratud (vt lõik 5.1). PREZISTA/ritonaviiri kasutamine alla 3-aastastel ei ole lubatud ohutusega seotud probleemide tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Kehakaalul põhinev PREZISTA ja ritonaviiri annustamisskeem on esitatud eespoololevates tabelites.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Raseduse ja sünnitusjärgsel ajal ei ole darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine vajalik. PREZISTA't/ritonaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2).

Manustamisviis

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga 30 minuti jooksul pärast toidukorra lõppu. Toidu omadused ei mõjuta ekspositsiooni darunaviirile (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsiendid.

Tugevate CYP3A indutseerijate kombinatsioon, nt rifampitsiin koos PREZISTA ja samaaegselt manustatava väikeses annuses ritonaviiriga (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine kombinatsioonravimiga, mis sisaldab lopinaviiri/ritonaviiri (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega (vt lõik 4.5).

PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri manustamine koos toimeainetega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega. Neid toimeaineid sisaldavad nt:

- alfusosiin;
- amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin;
- astemisool, terfenadiin;
- kolhitsiin, kui seda kasutatakse neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.5);
- tungaltera derivaadid (nt dihidroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergonoviin);
- elbasviir/grasopreviir;
- tsisapriid;
- dapoksetiin;
- domperidoon;
- naloksegoon;
- lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin, sertindool (vt lõik 4.5);
- triasolaam, suukaudne midasolaam (vt lõik 4.5, parenteraalselt manustatava midasolaami ettevaatusabinõud);
- sildenafil (kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks), avanafiil;
- simvastatiin, lovastatiin ja lomitapiid (vt lõik 4.5);
- tikagreloor (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Soovitav on regulaarselt kontrollida viroloogilist ravivastust. Viroloogilise vastuse vähesuse või puudumise tingimustes tuleb läbi viia resistentsuse uuring.

PREZISTA't tuleb alati anda suukaudselt koos väikese annuse ritonaviiri kui tema farmakokineetikat võimendava ravimiga ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimpreparaatidega (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb enne PREZISTA'ga ravi alustamist lugeda vastavat ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri annuse suurendamine üle lõigus 4.2 ettenähtud annuse ei mõjutanud oluliselt darunaviiri kontsentratsiooni. Ritonaviiri annust ei ole soovitatav muuta.

Darunaviir seondub valdavalt α_1 -happelse glükoproteiiniga. Selline valguga seondumine on kontsentratsioonist sõltuv, viidates seondumise küllastumisele. Seega ei saa välistada tugevalt α_1 -happelse glükoproteiiniga seonduvate ravimite väljatõrjumist nende sidumiskohtadest (vt lõik 4.5).

RVR-i varem saanud patsiendid – annustamine üks kord ööpäevas

Raviskeemi PREZISTA't koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga üks kord ööpäevas ei tohi kasutada RVR-i varem saanud patsientidel, kellel esineb üks või rohkem darunaviiri resistentsusega kaasnev mutatsioon (DRV-RAM) või HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ koopiat/ml või CD4+ rakkude hulk < 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2). Selles populatsioonis ei ole uuritud muid kombinatsioone optimeeritud foonravi skeemiga (ORB) kui ≥ 2 NRTI-d. Andmed patsientide kohta, kelle HIV-1 klaad ei ole B, on piiratud (vt lõik 5.1).

Lapsed

PREZISTA't ei soovitata kasutada alla 3-aastastel või alla 15 kg kehakaaluga lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Rasedus

PREZISTA't/ritonaviiri tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid. Ettevaatus on vajalik rasedatel, kes kasutavad samal ajal teisi ravimeid, mis võivad darunaviiri ekspositsiooni vähendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Eakad

Kuna PREZISTA kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, peab olema ettevaatlik PREZISTA manustamisel eakatele patsientidele, kellel esineb sagedamini maksafunktsiooni langust ning kaasuvaid haigusi või kes saavad muud ravi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4% patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus. Harva ($< 0,1\%$) teatati DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Raskete nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite tekkel tuleb PREZISTA kasutamine otsekohe lõpetada. Need on muuhulgas (kuid mitte ainult) raske lööve või lööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesevalud, villid, suukahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia.

Lööve esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kelle raviskeem sisaldas PREZISTA't/ritonaviiri + raltegraviiri võrreldes patsientidega, kes said PREZISTA't/ritonaviiri ilma raltegraviirita või raltegraviiri ilma PREZISTA'ta (vt lõik 4.8).

Darunaviir sisaldab sulfoonamiidrühma. Patsientidel, kelle puhul on teada sulfoonamiidi allergia, tuleb PREZISTA't kasutada ettevaatusega.

Maksatoksilisus

PREZISTA kasutamisel on teatatud ravimindutseeritud hepatiidist (nt äge hepatiit, tsütolüütiline hepatiit). Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati hepatiidist 0,5% patsientidest, kes said retroviirusvastast ravi PREZISTA/ritonaviiri kombinatsiooniga. Olemasoleva maksafunktsiooni kahjustusega, sh kroonilise aktiivse B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk maksafunktsiooni kõrvalekallete, sh raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksa kõrvaltoimete tekkeks.

Enne PREZISTA'ga/ritonaviiriga ravi alustamist tuleb teostada vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravieelse transaminaaside aktiivsuse tõusuga patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti esimeste PREZISTA'ga/ritonaviiriga teostatava ravi kuude jooksul.

Kui PREZISTA't/ritonaviiri saavatel patsientidel esineb uuele maksafunktsiooni kahjustusele või olemasoleva halvenemisele viitavaid tõendeid (sh kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja/või sümptomid nagu väsimus, isutus, iiveldus, ikterus, uriini värvumine tumedaks, maksapiirkonna hellus, hepatomegalia), tuleb viivitamatult kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral ei ole PREZISTA ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud, mistõttu on PREZISTA raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiendid peavad PREZISTA't kasutama ettevaatusega sidumata darunaviiri plasmakontsentratsiooni tõusu tõttu (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientide puhul ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust muuta ega rakendada erilisi ettevaatusabinõusid. Kuna darunaviir ja ritonaviir seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole nad tõenäoliselt olulisel määral eemaldatavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel. Seega pole vaja tarvitusele võtta erilisi ettevaatusabinõusid ega annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud veritsuste (sh spontaansete nahahematoomide ja hemartrooside) sagenemist. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt hüübimisfaktorit VIII. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada veritsusohu suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassi indeks), on raporteeritud osteonekroosi esinemist, seda eeskätt kaugelearenenud HIV haigusega ja/või pikka aega retroviiruse vastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui esineb liigesvalu, liigesjäikust või raskust liigutamisel.

Immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (varem tuntud nime all *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Lisaks on kliinilistes uuringutes täheldatud *herpes simplex*i ja *herpes zosteri* aktiveerumist PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise korral.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Soovituslikust madalama darunaviiri annusega on läbi viidud mitmeid koostoimeuuringuid. Seega võivad koosmanustatud ravimite toimed olla alahinnatud ning ohutuse kliiniline monitooring näidustatud. Täielik informatsioon koostoimete kohta teiste ravimitega vt lõik 4.5.

Efavirensi ja võimendatud PREZISTA kombinatsioon võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C_{min} . Kui efavirensi ja PREZISTA kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes said raviks kolhitsiini ja CYP3A ja P-glükoproteiini (P-gp) tugevaid inhibiitoreid, on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimi koostoimetest (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

PREZISTA 600 mg tabletid sisaldavad päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

PREZISTA 75 mg, 150 mg ja 600 mg tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Ravimid, mida võib mõjutada ritonaviiriga võimendatud darunaviir

Darunaviir ja ritonaviir on mõlemad tsütokroom CYP3A, CYP2D6 ja P-gp inhibiitorid.

Darunaviiri/ritonaviiri manustamine koos peamiselt CYP3A ja/või CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate või P-gp kaudu transporditavate ravimitega võib viia nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, mille tagajärjel võib nende terapeutiline toime tugevneda või pikeneda ning kõrvaltoimed sagedana.

Darunaviiri/ritonaviiri samaaegne manustamine koos ravimitega, mille aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid) moodustuvad CYP3A kaudu, võib põhjustada selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) vähenenud kontsentratsiooni plasmas, mis võib viia ravitoime kadumiseni (vt koostoimete tabel allpool).

PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga ei tohi manustada koos ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ja mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetest (kitsas terapeutiline indeks) (vt lõik 4.3).

Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas. Seetõttu tuleb PREZISTA tablette võtta ainult koos väikese annuse ritonaviiri kui farmakokineetilise võimendiga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kliiniline uuring, kus kasutati tsütokroomide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite kokteili, näitas CYP2C9 ja CYP2C19 aktiivsuse tõusu ning CYP2D6 inhibeerimist darunaviiri/ritonaviiri juuresolekul; tulemust võib seostada madalas annuses ritonaviiri juuresolekuga. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu flekainiid, propafenoon, metoprolol) koosmanustamise tulemusena võivad nende ravimite plasmakontsentratsioonid tõusta, mis omakorda võib suurendada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Darunaviiri ja ritonaviiri manustamisel koos peamiselt CYP2C9 (nagu varfariin) ja CYP2C19 (nagu metadoon) kaudu metaboliseeruvate ravimitega võib nende ravimite süsteemne ekspositsioon väheneda, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ehkki CYP2C8 toimet on uuritud ainult *in vitro*, võib darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C8 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu paklitakseel, rosiglitason, repagliniid) koosmanustamise tulemusena väheneda nende ravimite süsteemne ekspositsioon, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ritonaviir inhibeerib P-glükoproteiini transportereid OATP1B1 ja OATP1B3 ning samaaegne manustamine koos nende transporterite substraatidega võib põhjustada nende ühendite (nt

dabigatraaneteksilaat, digoksiin, statiinid ja bosentaan, vt koostoimete tabelit allpool)
plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri/ritonaviiri toimet

Darunaviir ja ritonaviir on mõlemad CYP3A kaudu metaboliseeritavad. Ravimite puhul, mis suurendavad CYP3A aktiivsust, võib eeldada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensi tõusu, mis omakorda põhjustab darunaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist (nt rifampitsiin, naistepuna ürt, lopinaviir). Darunaviiri ja ritonaviiri manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A-d, võib põhjustada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensi langust ning viia darunaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemiseni (nt indinaviir, asooli tüüpi seenevastased ained nagu klotrimasool). Koostoimeid on kirjeldatud allolevas koostoimete tabelis.

Koostoimete tabel

PREZISTA/ritonaviiri koostoimed retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimitega on loetletud allolevas tabelis. Iga farmakokineetilise parameetri juures oleva noole suund põhineb 90% usaldusintervallil, kusjuures keskmine geomeetriline suhtarv on vahemiku 80...125% sees ($\leftrightarrow$), sellest all- ($\downarrow$) või ülevalpool ($\uparrow$) [ei ole määratud kui „ND“ (*not determined*)].

Läbi on viidud mitmeid koostoime uuringuid (näidatud [#] abil allolevas tabelis), kus darunaviiri annused on olnud soovitatavatest väiksemad või on kasutatud erinevat annustamisskeemi (vt lõik 4.2, Annustamine). Seetõttu võivad ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimed olla alahinnatud ning vajalik võib olla kliiniline jälgimine ohutuse suhtes.

Alljärgnev ravimikoostoimete näitlik loend ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimi puhul, mida manustatakse koos PREZISTA'ga, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismitee, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Näiteid ravimitest ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID, HIV-VASTASED RAVIMID		
<i>Integraasiahela ülekande inhibiitorid</i>		
Dolutegraviir	dolutegraviiri AUC $\downarrow$ 22% dolutegraviiri C _{24h} $\downarrow$ 38% dolutegraviiri C _{max} $\downarrow$ 11% darunaviir $\leftrightarrow$ * * Kasutades ristuva uuringu võrdlusi vanade farmakokineetiliste andmetega	PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga võib koos dolutegraviiriga kasutada annust kohandamata
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud näitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Praegusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. PREZISTA't võib koos ritonaviiri ja raltegraviiri väikeste annustega kasutada annust kohandamata.
<i>Nukleo(s)iid-pöördraskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiooni AUC $\downarrow$ 9% didanosiooni C _{min} ND didanosiooni C _{max} $\downarrow$ 16% darunaviiri AUC $\leftrightarrow$ darunaviiri C _{min} $\leftrightarrow$ darunaviiri C _{max} $\leftrightarrow$	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga ja didanosiiniga võib kasutada ilma annust kohandamata. Didanosiooni tuleb manustada tühja kõhuga, seega peab seda manustama 1 tund enne või 2 tundi pärast PREZISTA/ritonaviiri andmist koos toiduga.

Tenofoviirdisoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas [†]	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C _{min} ↑ 37% tenofoviiri C _{max} ↑ 24% #darunaviiri AUC ↑ 21% #darunaviiri C _{min} ↑ 24% #darunaviiri C _{max} ↑ 16% (tenofoviiri ↑ toime tõttu MDR-1 transpordile neerutuubulites)	PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri kombineerimisel tenofoviirdisoproksiiliga on näidustatud neerude funktsiooni jälgimine, eeskätt olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel.
Emtritsitabiin/tenofoviira lafenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Kasutamisel koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiid i soovitatav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Ei ole uuritud. Teiste NRTI-de zidovudiini, emtritsitabiini, stavudiini, lamivudiiniga, mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiriga, mille metabolism ei ole CYP450 vahendatud, ei ole erinevate eliminatsiooniteede tõttu oodata koostoimeid nimetatud ravimite ning PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri vahel.	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos nende NRTI- dega kasutada ilma annust kohandamata.
Mittenukleo(s/t)iid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirensi AUC ↑ 21% efavirensi C _{min} ↑ 17% efavirensi C _{max} ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↓ 31% #darunaviiri C _{max} ↓ 15% (efavirensi ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu) (darunaviiri ↓ CYP3A induksiooni tõttu)	PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri kombineerimisel efavirensiga võib olla näidustatud kliiniline jälgimine efavirensi suurenenud ekspositsiooniga seostuva kesknärvisüsteemi toksilisuse suhtes. Efavirensi ja PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg kombinatsioon üks kord ööpäevas võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C _{min} . Kui efavirensi ja PREZISTA/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.4).
Etraviriin 100 mg kaks korda ööpäevas	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C _{min} ↓ 49% etraviriini C _{max} ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri ja etraviriiniga 200 mg kaks korda ööpäevas võib kasutada ilma annust kohandamata.
Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C _{min} ↑ 47% nevirapiini C _{max} ↑ 18% #darunaviir: kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega (nevirapiini ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu)	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos nevirapiiniga kasutada ilma annust kohandamata.

Rilpiviriin 150 mg üks kord ööpäevas	rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C _{min} ↑ 178% rilpiviriini C _{max} ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11% darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos rilpiviriiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – ilma väikest annust ritonaviiri täiendavalt manustamata[†]		
Atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas	atasanaviiri AUC ↔ atasanaviiri C _{min} ↑ 52% atasanaviiri C _{max} ↓ 11% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ Atasanaviir: võrreldi atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas vs. atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs. darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas.	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos atasanaviiriga kasutada ilma annust kohandamata.
Indinaviir 800 mg kaks korda ööpäevas	indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C _{min} ↑ 125% indinaviiri C _{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24% #darunaviiri C _{min} ↑ 44% #darunaviiri C _{max} ↑ 11% Indinaviir: võrreldi indinaviir/ritonaviir 800/100 mg kaks korda ööpäevas vs. indinaviir/darunaviir/ritonaviir 800/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs. darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis indinaviiriga 800 mg kaks korda ööpäevas	Kasutades kombinatsioonis PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib talumatuse korral olla õigustatud indinaviiri annuse kohandamine 800 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-le kaks korda ööpäevas.
Sakvinaviir 1000 mg kaks korda ööpäevas	#darunaviiri AUC ↓ 26% #darunaviiri C _{min} ↓ 42% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% sakvinaviiri AUC ↓ 6% sakvinaviiri C _{min} ↓ 18% sakvinaviiri C _{max} ↓ 6% Sakvinaviir: võrreldi sakvinaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas vs. sakvinaviir/darunaviir/ritonaviir 1000/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs. darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis sakvinaviiriga 1000 mg kaks korda ööpäevas	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga ei ole soovitatav kombineerida sakvinaviiriga.

Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – koos samaaegselt manustatava väikese annuse ritonaviiriga[†]		
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C _{min} ↑ 23% lopinaviiri C _{max} ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38% [‡] darunaviiri C _{min} ↓ 51% [‡] darunaviiri C _{max} ↓ 21% [‡]	Darunaviiri ekspositsiooni (AUC) 40% langusest tulenevalt ei ole kindlaks määratud sobivaid annuseid kombinatsioonravis. Seega on vastunäidustatud PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri samaaegne kasutamine lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioonravimiga (vt lõik 4.3).
Lopinaviir/ritonaviir 533/133,3 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C _{min} ↑ 13% lopinaviiri C _{max} ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C _{min} ↓ 55% darunaviiri C _{max} ↓ 21% [‡] ei põhine annuse normaliseeritud väärtustel	
CCR5 ANTAGONIST		
Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas	maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C _{min} ND maraviroki C _{max} ↑ 129% darunaviiri, ritonaviiri kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega	Maraviroki annus manustamisel koos PREZISTA ning ritonaviiri väikese annusega on 150 mg kaks korda ööpäevas.
ALFA1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONISTID		
Alfusosiin	Teoreetilistel kaalutlustel põhinedes suurendab PREZISTA eeldatavalt alfusosiini plasmakontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine).	PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri ning alfusosiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANESTEETIKUMID		
Alfentaniil	Ei ole uuritud. Alfentaniili metabolism on vahendatud CYP3A kaudu ja seega võib PREZISTA koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga seda inhibeerida.	Samaaegsel kasutamisel PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga võib olla vajalik alfentaniili annuse vähendamine ja vajalik võib olla pikenenud või viivitatud respiratoorse depressiooni riski jälgimine.
STENOKARDIAVASTASED RAVIMID / ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon	Ei ole uuritud. PREZISTA suurendab eeldatavalt nende antiarütmikumide plasmakontsentratsioone (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga on nende antiarütmikumidega vajalik ettevaatus ja võimalusel on soovitatav jälgida terapeutilisi kontsentratsioone.
Amiodaroon Bepridiil Dronedaroon Ivabradiin Kinidiin Ranolasiin		PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri kasutamine koos amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, ivabradiini, kinidiini või ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Digoksiin üksikannus 0,4 mg	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29% (digoksiini ↑ P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Digoksiini andmisel darunaviir/ritonaviiriga ravi saavatele patsientidele on digoksiini kitsa terapeutilise indeksi tõttu soovitatav alul välja kirjutada digoksiini väikseim võimalik annus. Digoksiini annust tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saamiseni, samal ajal isiku üldist kliinilist seisundit hinnates.

ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas	klaritromütsiini AUC ↑ 57% klaritromütsiini C _{min} ↑ 174% klaritromütsiini C _{max} ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↑ 1% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioonid ei olnud määratavad kombineerimisel koos PREZISTA/ritonaviiriga. (klaritromütsiini ↑ CYP3A inhibeerimise ja P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Klaritromütsiini kombineerimisel PREZISTA ja samaaegselt manustatava väikese annuse ritonaviiriga tuleb rakendada ettevaatust. Neerukahjustusega patsientide korral tuleb vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõtet soovituslikku annust.
ANTIKOAGULANT / TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Rivaroksabaan	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA ja nende antiokoagulantide samaaegsel manustamisel võib suurenedada antikoagulantide kontsentratsioon. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA kasutamine koos otsese toimega suukaudse antikoagulandiga (<i>direct oral anticoagulant</i> , DOAC), mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu ja mida transporditakse P-gp kaudu, ei ole soovitatav, sest võib põhjustada veritsusrisi suurenemist.
Dabigatraaneteksilaat Edoksabaan	dabigatraaneteksilaat (150 mg): <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg ühekordne annus:</u> dabigatraan AUC ↑ 72% dabigatraan C _{max} ↑ 64% <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas:</u> dabigatraan AUC ↑ 18% dabigatraan C _{max} ↑ 22%	Darunaviir/ritonaviir: tuleb kaaluda kliinilist jälgimist ja/või DOAC annuse vähendamist, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos PREZISTA/rtv-ga.
Tikagreloor	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos tikagrelooriga suurendada tikagreloori kontsentratsiooni (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	Võimendatud PREZISTA ja tikagreloori samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klopidogreel	Ei ole uuritud. Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud PREZISTA'ga vähendab eeldatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi kontsentratsioone plasmas, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.	Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud PREZISTA'ga ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada teisi trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid, mida CYP inhibeerimine ega indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel).
Varfariin	Ei ole uuritud. Manustamine koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni.	Varfariini kombineerimisel PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga soovatakse jälgida protrombiiniaega (<i>international normalized ratio</i> , INR).
ANTIKNVULSANDID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Fenobarbitaal ja fenütoiin vähendavad tõenäoliselt darunaviiri ja selle farmakokineetilise võimendaja sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis nende ravimitega.

Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas	karbamasepiini AUC ↑ 45% karbamasepiini C _{min} ↑ 54% karbamasepiini C _{max} ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 15% darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kui esineb vajadus kombineerida PREZISTA't/ritonaviiri karbamasepiiniga, tuleb patsiente jälgida võimalike karbamasepiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni ning tiitrida selle annust adekvaatse ravivastuseni. Tulemuste alusel võib samaaegse PREZISTA/ritonaviiri ravi korral osutada vajalikuks karbamasepiini annuse vähendamine 25% kuni 50%.
Klonasepaam	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine klonasepaamiga võib suurendada klonasepaami kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA samaaegsel manustamisel klonasepaamiga on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas Sertraliin 50 mg üks kord ööpäevas Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C _{min} ↓ 37% paroksetiini C _{max} ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C _{min} ↓ 49% sertraliini C _{max} ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↓ 6% #darunaviiri C _{max} ↔ PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri ning nende antidepressantide samaaegne kasutamine võib suurendada antidepressantide kontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Kui antidepressante manustatakse koos võimendatud PREZISTA'ga, on soovitatavaks lähenemisviisiks antidepressantide annuse tiitrimine, mis põhineb antidepressandile reageerimise kliinilisel hindamisel. Lisaks tuleb patsientidel, kes on nende antidepressantide stabiilsel annusel ja kes alustavad ravi võimendatud PREZISTA'ga, jälgida reageerimist antidepressantidele. Kui PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga manustatakse koos nende antidepressantidega, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalik võib olla antidepressandi annuse kohandamine.
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga on vastunäidustatud.
SEENEVASTASED RAVIMID		
Vorikonasool	Ei ole uuritud. Ritonaviir võib vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	Vorikonasooli ei tohi kombineerida PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhte hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.

Flukonasool Isavukonasool Itrakonasool Posakonasool	Ei ole uuritud. PREZISTA võib suurendada seenevastaste ravimite plasmakontsentratsioone ja posakonasool, isavukonasool, itrakonasool või flukonasool võivad suurendada darunaviiri kontsentratsiooni (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on kliiniline jälgimine. Kui koos manustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
Klotrimasool	Ei ole uuritud. Klotrimasooli samaaegsel süsteemsel manustamisel koos darunaviiri ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib suurenedada darunaviiri ja/või klotrimasooli kontsentratsioon plasmal. darunaviiri AUC_{24h} ↑ 33% (populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel)	
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini samaaegne kasutamine koos darunaviiri ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib suurendada kolhitsiini ekspositsiooni. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi PREZISTA ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiinaravi. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele onkolhitsiin koos PREZISTA ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/lumefantriin 80/480 mg, 6 annust ravi alustamisel, 8, 24, 36, 48, ja 60 tunni järel	artemeeter AUC ↓ 16% artemeeter C_{min} ↔ artemeeter C_{max} ↓ 18% dihüdroartemesiniin AUC ↓ 18% dihüdroartemesiniin C_{min} ↔ dihüdroartemesiniin C_{max} ↓ 18% lumefantriin AUC ↑ 175% lumefantriin C_{min} ↑ 126% lumefantriin C_{max} ↑ 65% darunaviir AUC ↔ darunaviir C_{min} ↓ 13% darunaviir C_{max} ↔	PREZISTA kombinatsiooni artemeetri/lumefantriiniga võib kasutada ilma annust kohandamata; sellest hoolimata tuleb lumefantriini ekspositsiooni suurenemise tõttu kombinatsiooni kasutada ettevaatusega.
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Ei ole uuritud. Rifapentiin ja rifampitsiin on tugevad CYP3A indutseerijad ja on näidatud, et see põhjustab teiste proteaasi inhibiitorite kontsentratsiooni järsku langust, mille tulemuseks võib olla viroloogilise ravivastuse puudumine ja resistentsuse teke (CYP450 ensüümi induktsioon). Püüdes vähenenud ekspositsiooni suurendada, tõstes teiste koos väikese annuse ritonaviiriga manustatavate proteaasi inhibiitorite annust, täheldati rifampitsiiniga maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifapentiini kombinatsioon PREZISTA ja samaaegselt manustatava väikese annuse ritonaviiriga ei ole soovitatav. Rifampitsiini kombinatsioon PREZISTA ja samaaegselt manustatava väikese annuse ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Rifabutiin 150 mg üks kord ülepäeviti	rifabutiini AUC^{**} ↑ 55% rifabutiini C_{min}^{**} ↑ ND rifabutiini C_{max}^{**} ↔ darunaviiri AUC ↑ 53% darunaviiri C_{min} ↑ 68% darunaviiri C_{max} ↑ 39% ^{**} rifabutiini aktiivsete ühendite summa (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit) Koostoitmete uuringus näidati rifabutiini võrreldavat ööpäevast süsteemset ekspositsiooni manustamisel 300 mg üks kord ööpäevas eraldi ning 150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti kombinatsioonis PREZISTA/ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas), kusjuures ööpäevane ekspositsioon aktiivse metaboliidi 25-<i>O</i>-desatsetüülrifabutiini suhtes suurenes ligikaudu 10 korda. Lisaks sellele suurenes rifabutiini aktiivsete ühendite (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit) summaarne AUC 1,6 korda, samas C_{max} säilitas võrreldava taseme. Võrdlevad andmed üks kord ööpäevas võetava 150 mg referentsannusega puuduvad. (Rifabutiin on CYP3A indutseerija ja substraat.) Rifabutiini (150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti) manustamisel koos PREZISTA ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiriga täheldati darunaviiri süsteemse ekspositsiooni suurenemist.	PREZISTA ja samaaegselt manustatava ritonaviiriga kombinatsioonravi saavatel patsientidel on õigustatud tavapärase 300 mg ööpäevase rifabutiini annuse vähendamine 75% (s.o 150 mg rifabutiini üks kord ööpäevas ülepäeviti) ja kõrgendatud jälgimine rifabutiini põhjustatud kõrvaltoimete osas. Ohutuslaste probleemide korral tuleb kaaluda rifabutiini annustamisintervalli täiendavat pikendamist ja/või rifabutiini kontsentratsiooni jälgimist. HIV-nakkusega patsientide korral tuleb nõuetekohaseks tuberkuloosiraviks järgida vastavat ravijuhist. PREZISTA/ritonaviiri ohutusprofiili põhjal ei õigusta rifabutiini juuresolekul esinev darunaviiri suurenenud ekspositsioon PREZISTA/ritonaviiri annuse kohandamist. Farmakokineetilise modelleerimise alusel on selline annuse 75% vähendamine rakendatav ka patsientidele, kes saavad rifabutiini teistsugustes annustes kui 300 mg ööpäevas.
ANTINEOPLASTILISED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin Everoliimus Irinotekaan	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab PREZISTA nende antineoplastiliste ainete plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende ravimite kontsentratsioonid võivad PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga samaaegselt manustamisel suurened ja põhjustada nende ainetega seotud kõrvaltoimete esinemise suurenemist. Kombineerides ühte nendest antineoplastilistest ainetest PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga on vajalik ettevaatus. Samaaegne everoliimuse või irinotekaani ja PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga kasutamine ei ole soovitatav.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Kvetiapiin	Ei ole uuritud. PREZISTA suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest kvetiapiiniga seotud toksiline toime võib tugevneda. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani (vt lõik 4.3).

Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin	Ei ole uuritud. PREZISTA suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga samaaegsel manustamisel võib olla vajalik nende ravimite annuse vähendamine.
Lurasidoon Pimosiid Sertindool		PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga ja lurasidooni, pimosiidi või sertindooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
β-BLOKAATORID		
Karvedilool Metoprolol Timolool	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab PREZISTA nende β-blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 inhibeerimine)	PREZISTA ja β-blokaatorite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb β-blokaatorite annuse vähendamist.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. PREZISTA manustamisel koos väikese annuse ritonaviiriga võib oodata kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsiooni suurenemist plasmas. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga on soovitatav kliiniline jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
KORTIKOSTEROIDID		
Peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeritavad kortikosteroidid (sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	Flutikasoon: kliinilises uuringus, milles tervetele isikutele manustati 7 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg ritonaviiri kapsleid koos 50 µg intranasaalselt manustatud flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas), suurenes oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% CI 82%...89%). Flutikasooni inhaleerimisel on oodata tugevamat toimet. Patsientidel, kes on kasutanud ritonaviiri koos inhaleeritud või intranasaalselt manustatud flutikasooniga, on teatatud kortikosteroidide süsteemsetest toimetest, sealhulgas Cushingi sündroomist ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Flutikasooni suure süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri kontsentratsioonile plasmas ei ole teada. Teised kortikosteroidid: koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioonid võivad koos võimendatud PREZISTA'ga manustades suurened, põhjustades seerumi kortisoolikontsentratsiooni vähenemise.	Võimendatud PREZISTA ja CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroidide (kõik manustamisteed) samaaegne manustamine võib suurendada süsteemsete kortikosteroidide toimete tekkeriski (sealhulgas Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine). Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riske. Sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise korral tuleb kaaluda teiste, vähem CYP3A metabolismist sõltuvate kortikosteroidide, näiteks beklometasooni manustamist.
Deksametasoon (süsteemne)	Ei ole uuritud. Deksametasoon võib vähendada darunaviiri sisaldust plasmas. (CYP3A induksioon)	Süsteemselt manustatavat deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse kombinatsioonis PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga.

ENDOTELIAALSETE REPTSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani samaaegne kasutamine koos PREZISTA ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib suurendada bosentaani sisaldust plasmas. Eeldatavalt vähendab bosentaan darunaviiri ja/või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone. (CYP3A induktsoon)	Samaaegsel manustamisel PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga tuleb jälgida patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes.
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIIDI VIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A proteaasi inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga võib suurendada grasopreviiri ekspositsiooni (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine).	PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud PREZISTA suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni. (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/3 inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
TAIMSED RAVIMID		
Naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Naistepuna ürt vähendab eeldatavasti darunaviiri ja ritonaviiri sisaldust plasmas. (CYP450 induktsoon)	PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga ei tohi kasutada samaaegselt naistepuna ürtil (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate preparaatidega (vt lõik 4.3). Kui patsient juba võtab naistepuna ürtil, tuleb selle kasutamine lõpetada ja võimalusel kontrollida viiruse taset. Darunaviiri ekspositsioon (ning ka ritonaviiri ekspositsioon) võib naistepuna ürtil kasutamise lõpetamisel suurened. Indutseeriv toime võib püsida kuni vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna ürtil kasutamise lõpetamist.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Ei ole uuritud. Lovastatiini ja simvastatiini sisaldus plasmas suureneb eeldatavasti märgatavalt, kui neid manustatakse koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga. (CYP3A inhibeerimine)	Lovastatiini või simvastatiini suurenenud sisaldus plasmas võib põhjustada müopaatiat, sealhulgas rhabdomyolüüsi. PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	atorvastatiini 3...4-kordne AUC ↑ atorvastatiini ≈5,5...10-kordne C _{min} ↑ atorvastatiini ≈2-kordne C _{max} ↑ #darunaviir/ritonaviir	Kui soovitakse atorvastatiini manustada koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga, on soovitatav alustada atorvastatiini annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Atorvastatiini annust võib vastavalt kliinilisele ravivastusele järk-järgult suurendada.

Pravastatiin 40 mg üksikannus	pravastatiini AUC ↑ 81% [¶] pravastatiini C _{min} ND pravastatiini C _{max} ↑ 63% [¶] piiratud arvul isikutel täheldati kuni viiekordset suurenemist	Kui on vajalik pravastatiini ja PREZISTA ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
Rosuvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	rosuvastatiini AUC ↑ 48% [¶] rosuvastatiini C _{max} ↑ 144% [¶] [¶] darunaviiri/ritonaviiri avaldatud andmete põhjal	Kui on vajalik rosuvastatiini ja PREZISTA ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseima võimaliku rosuvastatiini annusega ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise toime saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
TEISED LIPIIDE MODIFITSEERIVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste arvestuste järgi võib oodata, et võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine suurendab lomitapiidi kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Ranitidiin 150 mg kaks korda ööpäevas	[#] darunaviiri AUC ↔ [#] darunaviiri C _{min} ↔ [#] darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annust kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus Everoliimus	Ei ole uuritud. Manustamisel koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga suureneb nende immunosupressantide ekspositsioon. (CYP3A inhibeerimine)	Koos manustamisel peab jälgima immunosupressiivse aine kontsentratsiooni plasmas. PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga ja everoliimuse samaaegne kasutamine ei ole soovitatav
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Ei ole uuritud. Salmeterooli samaaegne kasutamine koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga võib suurendada salmeterooli sisaldust plasmas.	Salmeterooli kasutamine koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenemine, südamepekslemine ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID / OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Metadoon individuaalne annus vahemikus 55 mg kuni 150 mg üks kord ööpäevas	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 15% R(-) metadooni C _{max} ↓ 24%	PREZISTA/ritonaviiriga koos manustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski võib ritonaviiri ainevahetuse induktsiooni tõttu pikemaajalisel samaaegsel kasutamisel olla vajalik metadooni suurem annus. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine, kuna mõnedel patsientidel võib osutuda vajalikuks säilitusravi kohandamine.

Buprenorfiin/naloksoon 8/2 mg...16/4 mg üks kord ööpäevas	buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↑ 46% norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71% norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36% naloksooni AUC ↔ naloksooni C _{min} ND naloksooni C _{max} ↔	Norbuprenorfiini farmakokineetiliste parameetrite suurenemise kliiniline tähtsus ei ole tõestatud. Buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik, kui manustatakse koos PREZISTA/ritonaviiriga, kuid soovitav on hoolikas kliiniline jälgimine opiaadi toksilisuse nähtude suhtes.
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste arvestuste põhjal võib võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine suurendada nende analgeetikumide kontsentratsioone plasmas. (CYP2DC ja/või CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA samaaegsel manustamisel nende analgeetikumidega on soovitatav kliiniline jälgimine.
ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon Etünnüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas)	Ei ole uuritud darunaviiri/ritonaviiriga.	PREZISTA samaaegsel manustamisel koos drospirenooni sisaldava ravimpreparaadiga on soovitav kliiniline jälgimine hüperkaleemia võimaluse tõttu.
Etünnüülöstradiool Noretindroon 35 µg/1 mg üks kord ööpäevas	etünnüülöstradiooli AUC ↓ 44% ^β etünnüülöstradiooli C _{min} ↓ 62% ^β etünnüülöstradiooli C _{max} ↓ 32% ^β noretindrooni AUC ↓ 14% ^β noretindrooni C _{min} ↓ 30% ^β noretindrooni C _{max} ↔ ^β ^β koos darunaviiri/ritonaviiriga	Östrogeenipõhiste kontratseptiivide manustamisel koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga on soovitav kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusravi eesmärgil, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeendefitsiidi nähtude suhtes.
OPIOIDIDE ANTAGONIST		
Naloksegoon	Ei ole uuritud.	Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos naloksegooniga on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAAS, TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäirete raviks Avanafiil Sildenafilfiil Tadalafiil Vardenafiil	Koostoimete uuringus [#] täheldati sildenafilfiili võrreldavat süsteemset ekspositsiooni 100 mg sildenafilfiili ühekordsel manustamisel eraldi ja 25 mg sildenafilfiili ühekordsel manustamisel koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga.	Avanafiili ja PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Erektsioonihäirete puhul peab olema ettevaatlik, kui teisi PDE-5 inhibiitoreid manustatakse samaaegselt PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga. Kui on näidustatud PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri samaaegne manustamine koos sildenafilfiili, vardenafiili või tadalafiiliga, on soovitatav sildenafilfiili ühekordne annus, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardeafiili ühekordne annus, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafiili ühekordne annus, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks Sildenafil Tadalafil	Ei ole uuritud. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul võib sildenafili või tadalafili samaaegne manustamine koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga suurendada sildenafili või tadalafili kontsentratsiooni plasmas. (CYP3A inhibeerimine)	Sildenafilit ohutut ja efektiivset annust manustamiseks koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul kindlaks tehtud. Esineb suurem võimalus sildenafili kõrvaltoimete (sh nägemishäirete, hüpotensiooni, pikenenud erektsiooni ja minestuse) tekkeks. Seetõttu on sildenafili samaaegne manustamine koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul ei ole soovitatav manustada tadalafilit samaaegselt PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib manustada koos prootonpumba inhibiitoritega ilma annust kohandamata.
RAHUSTID/UINUTID		
Buspiroon Kloorasepaat Diasepaam Estasolaam Flurasepaam Midasolaam (parenteraalne) Zolpideem Midasolaam (suukaudne) Triasolaam	Ei ole uuritud. Rahustid/uinutid metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A kaudu. Manustamine koos PREZISTA/ritonaviiriga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni suurt tõusu. Midasolaami parenteraalne manustamine koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni suurt tõusu. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami plasmataseme tõusule.	PREZISTA manustamisel koos nende rahustite/uinutitega on soovitatav kliiniline jälgimine ning kaaluda tuleb rahustite/uinutite väikesema annuse kasutamist. PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri manustamine koos parenteraalse midasolaamiga peab toimuma intensiivraviosakonnas või sarnastes tingimustes, mis tagab hoolika kliinilise jälgimise ja kohase meditsiinilise abi hingamise depressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti juhul, kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus. PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri manustamine koos triasolaami või suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ENNEAEGSE EJAKULATSIOONI RAVI		
Dapoksetiin	Ei ole uuritud.	Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos dapoksetiiniga on vastunäidustatud.
UROLOOGILISED RAVIMID		
Fesoterodiin Solifenatsiin	Ei ole uuritud.	Kasutada ettevaatusega. Jälgida fesoterodiini või solifenatsiini kõrvaltoimete suhtes, vajalik võib olla vähendada fesoterodiini või solifenatsiini annust.

-
- # Uuringud on läbi viidud soovitatavast annusest väiksemate darunaviiri annustega või erineva annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2 „Annustamine“).
- † PREZISTA ja 100 mg ritonaviiri efektiivsust ja ohutust samaaegsel kasutamisel teiste PI-ga (nt (fos)amprenaviir ja tipranaviir) ei ole HIV patsientidel kindlaks tehtud. Vastavalt praegustele ravijuhenditele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldiselt soovitatav.
- ‡ Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Üldreeglina, kui otsustatakse kasutada retroviirusvastaseid ravimeid rasedate HIV nakkuse raviks ja seega vastsündinule HIV vertikaalse ülekanderiski vähendamiseks, tuleb arvesse võtta nii loomuringute andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel naistel.

Darunaviiri kasutamise kohta rasedatel toimest rasedusele ei ole piisavalt hästi kontrollitud uuringute andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitamisele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikud riskid.

Imetamine

Ei ole teada, kas darunaviir eritub rinnapiima. Rottidega läbi viidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning kõrgetes kontsentratsioonides (1000 mg/kg ööpäevas) ka toksilisust järglastele.

Võimaliku kõrvaltoimete tekke ohu tõttu rinnapiimaga toidetavatel imikutel tuleb naisi juhendada, et nad ei toidaks ravi ajal PREZISTA'ga last rinnapiimaga.

Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, soovitatakse, et HIV-ga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Puuduvad andmed darunaviiri mõjust viljakusele inimestel. Rottidel ei avaldanud darunaviiri ravi mõju paaritumisele või viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PREZISTA ja ritonaviiri kombinatsioonil ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas on mõnedel PREZISTA't ja väikest annust ritonaviiri sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel kirjeldatud pearinglust ning seda tuleb silmas pidada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilise arendusprogrammi (n = 2613 ravi saanud isikut, kellel alustati ravi PREZISTA/ritonaviiriga annusega 600/100 mg kaks korda ööpäevas) jooksul esines 51,3% uuritavatest vähemalt üks kõrvaltoime. Üldine keskmine ravi kestus uuritavatel oli 95,3 nädalat. Kõige sagedasemateks kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadetenähtude teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus, iiveldus, lööve, peavalu ja oksendamine. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid äge neerupuudulikkus, müokardiinfarkt, immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, trombotsütopeenia, osteonekroos, kõhulahtisus, hepatiit ja pürektsia.

96. uuringunädalal tehtud analüüsides olid ohutusprofiilid sarnased nii PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas manustamisel varem ravi mittesaanud uuritavate jaoks kui ka PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel varem ravi saanud uuritavate jaoks, välja arvatud iivelduse osas, mida esines sagedamini varem ravi mittesaanud isikutel. See oli kerge intensiivsusega iiveldus. 192. uuringunädalal tehtud analüüsides ei täheldatud mingeid uusi

ohutuslaseid leide varem ravi mittesaanud isikutel, kelle ravikuuri keskmiseks kestuseks oli 162,5 nädalat, mille jooksul nad said PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kliinilistes uuringutes ja turustusjärgselt darunaviiri/ritonaviiriga teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
aeg-ajalt	<i>herpes simplex</i>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, leukopeenia
harv	suurenenud eosinofiilide arv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, ülitundlikkus (ravimi suhtes)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	hüpotüreoidism, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine veres
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
sage	<i>diabetes mellitus</i> , hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia
aeg-ajalt	podagra, anoreksia, söögiisu vähenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, hüperglükeemia, insuliinresistentsus, kõrge tihedusega lipoproteiini taseme vähenemine, söögiisu suurenemine, polüdüpsia, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	insomnia
aeg-ajalt	depressioon, desorientatsioon, rahutus, unehäired, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, libiido vähenemine
harv	segasusseisund, meeleolu muutused, rahutus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
sage	peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus
aeg-ajalt	letargia, paresteesia, hüpoteesia, düsgeusia, tähelepanuhäire, mäluhäire, somnolentsus
harv	sünkoop, konvulsioon, ageusia, unefaasi rütmihäired
<i>Silma kahjustused</i>	
aeg-ajalt	konjunktivi hüperemia, kuivsilmsus

harv	nägemishäire
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
aeg-ajalt	vertiigo
<i>Südame häired</i>	
aeg-ajalt	müokardiinfarkt, stenokardia, QT-intervalli pikenemine, tahhükardia
harv	äge müokardiinfarkt, siinusbradükardia, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
aeg-ajalt	hüpertensioon, punetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
aeg-ajalt	düspnoe, köha, epistaksis, kurguärritus
harv	rinorröa
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus
sage	oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, amülaasi taseme suurenemine veres, düspepsia, pingetunne kõhus, kõhupuhitus
aeg-ajalt	pankreatiit, gastriit, gastroösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, lipaaside sisalduse suurenemine, röhitsused, oraalne düsesteesia
harv	stomatiit, hematemees, keeliit, huulte kuivus, keelekatt
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	alaniin-aminotransferaasi sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, maksa steatoos, hepatomegalia, transaminaaside sisalduse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamültransferaasi sisalduse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve), sügelus
aeg-ajalt	angioödeem, üldine lööve, allergiline dermatiit, urtikaaria, ekseem, erüteem, hüperhüdroos, öine higistamine, alopeetsia, akne, nahakuivus, küünte pigmenteerumine
harv	DRESS, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, dermatiit, seborroiline dermatiit, naha lesioon, kseroderma
teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
aeg-ajalt	müalgia, osteonekroos, lihasspasmid, lihasnõrkus, artralgia, valu jäsemetes, osteoporoos, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres
harv	skeletilihaste jäikus, artriit, liigeste jäikus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukivitõbi, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, proteinuuria, bilirubinuuria, düsuuria, noktuuria, pollakisuuria
harv	kreatiniini kliirensi vähenemine
harv	kristallnefroopia [§]
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	ereksioonihäired, gūnekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	asteenia, väsimus
aeg-ajalt	pürektsia, valu rinnus, perifeerne turse, haiglane olek, kuumatunne, ärritatus, valu
harv	külmavärinad, ebanormaalne tunne, kseroos

[§] Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „3 reegli“ alusel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

Kliinilistes uuringutes oli lööve enamasti kerge kuni mõõdukas, esinedes tihti esimese nelja ravinädala jooksul ja lahenedes ravi jätkumisel. Raske nahareaktsiooni juhtude kohta vt hoiatust lõigus 4.4.

Raltegraviiri kliinilise arendusprogrammi käigus täheldati kliinilistes uuringutes varem ravi saanud patsientidel vaatamata põhjuslikule seosele löövet sagedamini PREZISTA[®]/ritonaviiri + raltegraviiri sisaldavate raviskeemide korral võrreldes nendega, mis sisaldasid ainult PREZISTA[®]/ritonaviiri ilma raltegraviirita või ainult raltegraviiri ilma PREZISTA/ritonaviirita. Uurijate poolt ravimist tingituks hinnatud lööbed esinesid sarnase sagedusega. Ekspositsioonile kohandatud (igasuguse põhjusega) lööbe esinemissagedus oli vastavalt 10,9, 4,2 ja 3,8 iga 100 patsiendiaasta (PA) kohta; ravimiga seotud lööbe korral oli see vastavalt 2,4, 1,1 ja 2,3 iga 100 PA kohta. Kliinilistes uuringutes täheldatud lööbed olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja need ei põhjustanud ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lihaste ja luustiku kahjustused

Proteaasi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemist, müalgiaid, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui neid kombineeritakse NRTI-dega.

On teatatud osteonekroosi juhtudest, seda eeskätt vastavate riskifaktoritega, kaugelearenenud HIV haigusega või pikka aega retroviirusvastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Selle kõrvaltoime esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele

oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Veritsus hemofiiliaga patsientidel

On teateid spontaanste veritsuste sagenemisest proteaasi inhibiitoreid kasutavatel hemofiiliat põdevatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ohutuse hindamine lastel põhineb kolme II faasi uuringu 48-nädalasel ohutuseandmete analüüsil. Hinnati järgmisi laste rühmi (vt lõik 5.1).

- 80 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 6...17-aastast ja vähemalt 20 kg kehakaaluga last, kes said PREZISTA tablette koos väikese annuse ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega
- 21 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 3...< 6-aastast ja 10...< 20 kg kehakaaluga last (16 osalejat kehakaaluga 15...< 20 kg), kes said PREZISTA suukaudset suspensiooni koos väikese annuse ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 12 RVR-i varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga last vanuses 12...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes said PREZISTA tablette koos väikese annuse ritonaviiriga üks kord ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainetega (vt lõik 5.1).

Üldiselt oli ohutusprofiil neil lastel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga.

Muud patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

PREZISTA't ja sellega koos manustatavat ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kasutanud 1968 eelnevalt ravitud patsiendi hulgas oli C- või B-hepatiiti nakatunuid 236. Hepatiiti nakatunud patsientide puhul oli maksa transaminaaside tõus ravi käigus tõenäolisem kui neil, kes ei põdenud kroonilist viirushepatiiti (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägedast PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri üleannustamisest inimestel on andmed piiratud. Tervetele vabatahtlikele on manustatud ühekordseid kuni 3200 mg darunaviiri suukaudse lahuse annuseid eraldi ja kuni 1600 mg darunaviiri annuseid tablettide kujul kombinatsioonis ritonaviiriga ilma, et oleks ilmnenu ebasoodsaid toimeid.

PREZISTA üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. PREZISTA üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Kuna darunaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist suure tõenäosusega abi toimeaine organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE10.

Toimemehhanism

Darunaviir on HIV-1 proteaasi dimerisatsiooni ja katalüütilise aktiivsuse inhibiitor (K_D $4,5 \times 10^{-12}M$). Ta inhibeerib selektiivselt HIV poolt kodeeritud Gag-Pol polüproteiinide lõhestumist viirusega infitseeritud rakkudes, hoides seeläbi ära küpsete infektsioosete viiruspartiklite moodustumise.

Viirusvastane toime *in vitro*

Darunaviiril on aktiivsus HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliselt isoleeritud tüvede ning HIV-2 laboratoorsete tüvede vastu akuutselt infitseeritud T-rakuliinides, inimese perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja inimese monotsüütides/makrofaagides; keskmised EC_{50} väärtused jäävad vahemikku 1,2 kuni 8,5 nM (0,7 kuni 5,0 ng/ml). Darunaviiril on *in vitro* viirusvastane toime paljude HIV-1 grupi M (A, B, C, D, E, F, G) ja grupi O primaarsete isolaatide vastu; EC_{50} väärtused jäävad vahemikku $< 0,1$ kuni 4,3 nM.

Need EC_{50} väärtused on tunduvalt väiksemad 50% tsellulaarse toksilisuse kontsentratsioonist vahemikus 87 μM kuni $> 100 \mu M$.

Resistentsus

Darunaviirresistentse viiruse *in vitro* selektsioon *wild type* HIV-1-st oli pikaajaline (> 3 aastat). Selekteerunud viirused ei olnud võimelised paljunema darunaviiri 400 nM ületavate kontsentratsioonide juures. Nendes tingimustes selekteerunud ja darunaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega (vahemik: 23...50 korda) viiruste puhul esines proteaasi geenis 2...4 aminohappe asendust. Valikuuringus ei saa tekkivate viiruste vähenenud tundlikkust darunaviiri suhtes selgitada nende proteaasimutatsioonide tekkimisega.

RVR-i varem saanud patsientide kliiniliste uuringute andmed (uuringu *TITAN* ja *POWER* 1, 2 ja 3 ning *DUET* 1 ja 2 uuringute koondanalüüs) näitas, et viroloogiline ravivastus PREZISTA manustamisel koos väikese annuse ritonaviiriga vähenes, kui ravieelselt esines 3 või enam darunaviiri RAM-i (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L või M, T74P, L76V, I84V ja L89V) või kui need mutatsioonid kujunesid ravi jooksul.

Ravieelse darunaviiri EC_{50} suurenevat muutust kordades (FC) seostati viroloogilise vastuse vähenemisega. Alumise ja ülemise kliinilise piirväärtusena määratleti 10 ja 40. Isolaadid ravieelse FC väärtusega ≤ 10 on tundlikud; isolaadid FC väärtusega > 10 kuni 40 on vähenenud tundlikkusega; isolaadid FC väärtusega > 40 on resistentsed (vt „Kliinilised tulemused“).

Viirused, mis isoleeriti patsientidelt, kellel PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi tulemuseks oli tagasilöögina viroloogiline ebaõnnestumine, ja mis olid ravieelselt tundlikud tipranaviiri suhtes, jäid enamikel juhtudel tipranaviiri suhtes tundlikuks ka pärast ravi.

Resistentse HIV viiruse kujunemise väikseimat kiirust täheldati varem RVR-i mitte saanud patsientidel, keda raviti esmakordselt darunaviiri ja muu RVR kombinatsiooniga.

Allolevas tabelis on näidatud HIV-1 proteaasi mutatsioonide arenemine ja tundlikkuse kadu PI-de suhtes viroloogilise ebaõnnestumise puhul tulemusnäitaja korral uuringutes *ARTEMIS*, *ODIN* ja *TITAN*.

	ARTEMIS 192. nädal	ODIN 48. nädal		TITAN 48. nädal
	PREZISTA ^a /t/ ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	PREZISTA ^a /t/ ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 294	PREZISTA ^a /t/ ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 296	PREZISTA ^a /t/ ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 298
Viroloogiliste ebaõnnestumiste koguarv ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Tagasilöögina	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)

Varasema supressioonita isikud	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja genotüübid, tekkinud mutatsioonid ^b tulemusnäitajana, n/N				
Primaarsed (peamised) PI mutatsioonid	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM-id	4/43	7/60	4/42	10/28
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja fenotüübid, mis näitasid tundlikkuse kadu PI-de suhtes tulemusnäitajana, võrreldes ravieelsega, n/N				
PI				
darunaviir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviir	0/39	1/58	0/40	0/22
atasanaviir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR mitte-VF tsenseeritud algoritm HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml alusel, välja arvatud uuringus *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 koopiat/ml)

^b IAS-USA loetelud

Ristuv resistentsus

Darunaviiri FC oli väiksem kui 10 90%-l kliinilistest isolaatidest (n = 3309), mis on resistentsed amprenaviiri, atasanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakvinaviiri ja/või tipranaviiri suhtes, mis näitab, et enamike PI-de suhtes resistentsed viirused on jätkuvalt tundlikud darunaviiri suhtes.

Uuringus *ARTEMIS* ei täheldatud viroloogilistel ebaõnnestujatel ristuvat resistentsust teiste PI-dega.

Kliinilised tulemused

Täiskasvanud patsiendid

Kliiniliste uuringute tulemused RVR varem mitte saanud täiskasvanud patsientide kohta leiate PREZISTA 400 mg ja 800 mg tablettide või 100 mg/ml suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

600 mg PREZISTA (kaks korda ööpäevas) ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiri (kaks korda ööpäevas) efektiivsus varem RVR-i saanud patsientidel

PREZISTA ja koos sellega manustatava ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsuse tulemused varem RVR-i saanud patsientidel põhinevad III faasi kliinilise uuringu *TITAN* (varem RVR-i saanud patsiendid, keda ei ole varem lopinaviiriga ravitud) 96 nädala analüüsil, III faasi uuringu *ODIN* (varem RVR-i saanud patsiendid, kellel puudusid DRV-RAM-id) 48 nädala analüüsil ning IIb faasi kliiniliste uuringute *POWER 1* ja *2* (varem RVR-i saanud patsiendid, kellel on tugev resistentsus proteaasi inhibiitorite suhtes) 96 nädala andmete analüüsil.

TITAN on randomiseeritud kontrollitud avatud III faasi kliiniline uuring, kus võrreldakse PREZISTA't koos samaaegselt manustatava ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) vs. lopinaviir/ritonaviir (400/100 mg kaks korda ööpäevas) HIV-1 infektsiooniga varem RVR-i saanud täiskasvanud patsientidel, keda varem ei ole lopinaviiriga ravitud. Mõlemas rühmas kasutati optimeeritud foonravi (*optimised background regimen*, OBR), mis sisaldas vähemalt kahte retroviirusvastast preparaati (NRTI-d koos NNRTI-dega või ilma).

Alljärgnevas tabelis on toodud uuringu *TITAN* 48 nädala analüüsi efektiivsuse andmed.

TITAN			
Tulemused	PREZISTA ^a /ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 298	lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 297	Ravi erinevus (95% erinevuse usaldusintervall)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Vastavalt TLOVR algoritmile

^b Põhineb ravivastuste (%) erinevuste normaalsel lähendamisel

^c NC = F

48. nädalal demonstreeriti nii ITT kui OP populatsioonis eelnevalt defineeritud 12% samaväärsuse määra juures PREZISTA/ritonaviiri ravi viroloogilise vastuse samaväärsust (patsientide protsent, kellel oli plasma HIV-1 RNA tase < 400 ja < 50 koopiat/ml). Neid tulemusi kinnitati 96. ravinädala andmete analüüsiga uuringus *TITAN*, kus 60,4% PREZISTA/ritonaviiri haru patsientidest oli HIV-1 RNA tase 96. nädalal < 50 koopiat/ml võrreldes 55,2% lopinaviiri/ritonaviiri harus [erinevus: 5,2%, 95% usaldusvahemik (-2,8...13,1)].

ODIN on III faasi randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldi PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas *versus* PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas varem RVR-i saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel genotüüpide resistentsuse uuringu skriining ei tuvastanud darunaviiri RAM-e (st V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ning HIV-1 RNA skriiningu tulemuseks oli > 1000 koopiat/ml. Efektiivsuse analüüsi aluseks on 48 ravinädalat (vt alljärgnev tabel). Mõlemas uuringuharus kasutati optimeeritud foonravi skeemina (OBR) ≥ 2 NRTI-sid.

ODIN			
Tulemused	PREZISTA ^a /ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 294	PREZISTA ^a /ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 296	Ravi erinevus (95% erinevuse UI)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Ravieelse HIV-1 RNA-ga (koopiat/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)
Ravieelse CD4+ rakkude hulgaga (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)
HIV-1 kladiga			
Tüüp B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tüüp AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tüüp C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Muud ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
keskmine CD4+ rakkude arvu muutus võrreldes ravieelsega (x 10 ⁶ /l) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Väärtused vastavalt TLOVR algoritmile

^b % vastuse erinevuste tavapärase ühtlustamise alusel

^c Klaadid A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ja CRF06_CPX

^d Keskmiste erinevus

^e Viimane hindamine toimus pärast arvestust

48. nädalal defineeriti viroloogilise vastusena patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase plasmas oli < 50 koopiat/ml; PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raviskeemi puhul ei olnud viroloogiline vastus väiksem (eelnevalt defineeritud 12% mittevähendamise piirväärtus) kui PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas puhul, ühtemoodi nii ITT kui OP populatsioonis.

Varem RVR-i saanud patsientide raviskeemi PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas ei tohi kasutada patsientidele, kellel esineb üks (või rohkem) darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioon (DRV-RAM-id) või kui HIV-1 RNA on $\geq 100\,000$ koopiat/ml või CD4+ rakkude arv on < 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Piiratud andmed on saadaval patsientide kohta, kelle HIV-1 klad ei ole B.

POWER 1 ja POWER 2 on randomiseeritud kontrollitud uuringud, milles võrreldakse PREZISTA't koos samaaegselt manustatud ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kontrollgrupiga, kus manustatakse uurija poolt valitud PI(de) raviskeemi HIV-1-infektsiooniga patsientidele, kellel oli eelnevalt viroloogiliselt ebaõnnestunud enam kui üks PI-d sisaldav raviskeem. Mõlemas uuringus kasutati OBR, mis sisaldas vähemalt 2 NRTI-d koos enfuvirtiidiga (ENF) või ilma.

Alljärgnevas tabelis on toodud **POWER 1** ja **POWER 2** koondatud uuringute 48 nädala ja 96 nädala analüüside efektiivsuse andmed.

POWER 1 ja POWER 2 koondandmed						
	48. nädal			96. nädal		
<i>Tulemusnäitajad</i>	PREZISTA't/r itonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas n = 131	Kontroll n = 124	Ravi erinevus	PREZISTA't/r itonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas n = 131	Kontroll n = 124	Ravi erinevus
HIV RNA < 50 koopiat/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
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ($\times 10^6/l$) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Väärtused arvestatud TLOVR algoritmi alusel

^b Viimane edasikantud väärtus (Last Observation Carried Forward, LOCF).

^c 95% usaldusintervall.

POWER uuringute käigus saadud 96-nädalase ravi analüüsiandmed näitavad retroviiruse vastast toimet ja immunoloogilist kasu.

59 ravivastusega patsientide seast, kellel ilmnes täielik viiruse supressioon (< 50 koopiat/ml) 48. nädalal, säilis 96. nädalaks ravivastus 47 patsiendil (80% ravivastusega uuritavatest 48. nädalal).

Ravieelne genotüüp või fenotüüp ja viroloogiline ravivastus

Näidati, et ravieelne genotüüp ja darunaviiri FC (muutus tundlikkuses võrreldes referentsiga) olid viroloogilise tulemuse ennustavaks faktoriks.

Ravivastusega patsientide osakaal (%) (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 24. ravinädalal) PREZISTA'le manustatuna koos ritonaviiriga 600/100 mg kaks korda ööpäevas vastavalt ravieelsele genotüübile^a, ravieelsele darunaviiri FC-le ja enfuvirtiidi (ENF) kasutusele: Ravitulemused POWER ja DUET uuringute alusel.

	Ravieelsete mutatsioonide arv ^a				Ravieelne DRV FC ^b			
Ravivastus (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 24. ravinädalal) %, n/N	Kõik vahemikud	0...2	3	≥ 4	Kõik vahemikud	≤ 10	10...40	> 40
Kõik patsiendid	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patsiendid, kes ei ole varem ENF kasutanud või ei kasuta esmakordselt ^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
Patsiendid, kes kasutasid ENF esmakordselt ^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 Mutatsioonide arv PREZISTA/ritonaviiri ravivastuse vähenemisega seotud mutatsioonide loetelust (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L või M, T74P, L76V, I84V või L89V)

^b EC₅₀ muutus kordades

^c „Patsiendid, kes ei ole varem ENF-i kasutanud või ei kasuta esimest korda“ on patsiendid, kes ei olnud varem ENF-i kasutanud või kes kasutasid ENF-i, kuid mitte esimest korda

^d „Patsiendid, kes kasutasid ENF-i esimest korda“ on patsiendid, kes kasutasid ENF-i esimest korda

Lapsed

Kliiniliste uuringute tulemusi RVR-i varem mittesaanud lapsel vanuses 12...17 aastat vt PREZISTA 400 mg ja 800 mg tablettide või PREZISTA 100 mg/ml suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

RVR-i varem saanud lapsed vanuses 6...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg

DELPHI on avatud II faasi uuring, milles hinnatakse PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust 80-l RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 6...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg. Need patsiendid said PREZISTA't/ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 4.2, annustamissoovitused kehakaalu järgi). Viroloogiline vastus defineeriti plasma HIV-1 RNA viiruskoormuse vähenemisena vähemalt 1,0 log₁₀ võrra vs. algväärtus.

Patsientidel, kellel esines risk ravi katkestamiseks ritonaviiri suukaudse lahuse talumatuse tõttu (nt ebameeldiv maitse), oli uuringu jooksul lubatud üle minna kapslite ravimvormile. 44-st ritonaviiri suukaudset lahust võtnud patsiendist 27 läks üle 100 mg kapsli vormile ja kaalupõhiste ritonaviiri annuste ületamisel ei täheldatud neil muutusi ohutuse osas.

DELPHI	
48. nädala tulemused	PREZISTA/ritonaviir N = 80
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	47,5% (38)
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ^b	147

^a Vastavalt TLOVR algoritmile.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: ravi enneaegselt lõpetanud patsientide puhul muutus = 0.

Vastavalt TLOVR mitteviroloogilise ebaõnnestumise tsenseeritud algoritmile esines 24-l (30,0%) patsiendil viroloogiline ebaõnnestumine, neist 17-l (21,3%) oli tagasilöögifenomen ja 7-l (8,8%) patsiendil ravivastus puudus.

RVR-i varem saanud lapsed vanuses 3...< 6 aastat

PREZISTA/ritonaviiri kaks korda ööpäevas farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega hinnati 21-l RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 3...< 6 aastat ja kehakaaluga 10...< 20 kg avatud II faasi kliinilises uuringus *ARIEL*. Patsiendid said ravimeid kaks korda ööpäevas, annus määrati kehakaalu järgi –

patsiendid kehakaaluga 10...< 15 kg said darunaviiri/ritonaviiri annuses 25/3 mg/kg kaks korda ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga 15...< 20 kg said darunaviiri/ritonaviiri annuses 375/50 mg kaks korda ööpäevas. Lastel (16 patsienti kehakaaluga 15...< 20 kg ja 5 patsienti kehakaaluga 10...< 15 kg), kes said raviks PREZISTA[®]/ritonaviiri kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega, hinnati 48. nädalal viroloogilist vastust, mis defineeriti patsientide protsendina, kellel plasma viiruskoormus oli < 50 HIV-1 RNA koopiat (vt lõik 4.2, annustamissoovitused kehakaalu järgi).

ARIEL		
48. nädala tulemused	PREZISTA/ritonaviir	
	10...< 15 kg (n = 5)	15...< 20 kg (n = 16)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ rakkude protsentuaalne muutus algväärtusest ^b	4	4
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ^b	16	241

^a Vastavalt TLOVR algoritmile.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega.

Andmed efektiivsuse kohta lastel kehakaaluga alla 15 kg on piiratud ja soovitusi annustamise kohta anda ei saa.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Kliinilises uuringus hinnati darunaviiri/ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/100 mg üks kord ööpäevas) kombinatsioonis taustaraviga 36 rasedal (18 kummaski rühmas) teise ja kolmanda trimestri ajal ning sünnitusjärgsel ajal. Mõlemas rühmas säilis viroloogiline vastus kogu uuringu ajal. Ülekannet emalt lapsele ei tekkinud ühelgi imikul, kelle emad said sünnituse ajal retroviirusvastast ravi. Uuriti 31 naist. Võrreldes juba teadaoleva darunaviiri/ritonaviiri ohutusprofiiliga HIV-1 nakatunud täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2) ei leitud uusi kliiniliselt olulisi ohutusega seotud tulemusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Darunaviiri farmakokineetilisi omadusi (koos ritonaviiriga manustamisel) on hinnatud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-1-infektsiooniga patsientidel. HIV-1-infektsiooniga patsientidel oli darunaviiri ekspositsioon suurem kui tervetel uuritavatel. Darunaviiri suurem ekspositsioon HIV-1-infektsiooniga patsientidel tervete uuritavatega võrreldes võib olla seletatav α_1 -happelise glükoproteiini (AAG) suurema kontsentratsiooniga HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mille tulemuseks on darunaviiri suurem seondumine plasma AAG-ga ja seeläbi suurem plasmakontsentratsioon.

Darunaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A kaudu. Ritonaviir inhibeerib CYP3A, suurendades seeläbi märkimisväärselt darunaviiri plasmakontsentratsiooni.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub darunaviir kiiresti. Darunaviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul tavaliselt 2,5...4,0 tunni jooksul.

Eraldi manustatud darunaviiri ühekordse 600 mg annuse absoluutne suukaudne biosaadavus oli ligikaudu 37% ning see suurenes ligikaudu 82%-ni, kui samaaegselt manustati 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Ilma toiduta manustamisel oli darunaviiri suhteline biosaadavus väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul 30% väiksem kui koos toiduga manustamisel. Seetõttu tuleb PREZISTA tablette võtta koos ritonaviiri ja koos toiduga. Toidu iseloom ei mõjuta darunaviiri ekspositsiooni.

Jaotumine

Darunaviiri seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Darunaviir seondub põhiliselt plasma α_1 -happelise glükoproteiiniga.

Darunaviiri intravenoosse manustamise korral oli tema jaotumise maht $88,1 \pm 59,0$ l (keskmine $\pm$ SD), mis suurenes $131 \pm 49,9$ l-ni (keskmine $\pm$ SD) 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas koosmanustamisel.

Biotransformatsioon

In vitro katsed inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et darunaviir läbib põhiliselt oksüdatiivse metabolismi. Darunaviir metaboliseerub ulatuslikult maksa CYP süsteemi kaudu ja peaaegu ainult isoensüümi CYP3A4 kaudu. ^{14}C -märgistatud darunaviiri uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et pärast ühekordse 400/100 mg darunaviiri koos ritonaviiriga annuse manustamist on suurema osa radioaktiivsuse näol plasmas tegemist muutumatul kujul toimeainega. Inimestel on kindlaks tehtud vähemalt kolm darunaviiri oksüdatiivset metaboliiti; kõigi aktiivsus oli vähemalt 10 korda väiksem darunaviiri aktiivsusest *wild type* HIV vastu.

Eritumine

Pärast 400/100 mg ^{14}C -märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga annuse manustamist leiti ligikaudu 79,5% ja 13,9% ^{14}C -darunaviiri manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Muutumatul kujul darunaviir moodustas ligikaudu 41,2% ja 7,7% manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Darunaviiri terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg koos ritonaviiriga manustamisel oli ligikaudu 15 tundi. Ainult darunaviiri (150 mg) intravenoosne kliirens oli 32,8 l/h ja koos väikses annuses ritonaviiriga manustamisel 5,9 l/h.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 74-l varem ravi saanud lapsel vanuses 6...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg näitas, et PREZISTA/ritonaviiri kaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad PREZISTA't/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 14-l varem ravi saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15...< 20 kg näitas, et PREZISTA/ritonaviiri kaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad PREZISTA't/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni, võetuna üks kord ööpäevas, farmakokineetika 12-l RVR-i mittedaanud lapsel vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg näitas, et PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas põhjustab darunaviiri ekspositsiooni, mis on võrreldav sellega, mis saadi täiskasvanutel, kes saavad PREZISTA't/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas. Seetõttu võib sama, üks kord ööpäevas, annustamist kasutada ravi saanud noorukitel vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Üks kord ööpäevas võetud darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetika 10-l RVR-i varem saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat kehakaaluga vähemalt 14 kg...< 20 kg näitas, et kehakaalul põhinevad PREZISTA/ritonaviiri annused põhjustavad samasuguse darunaviiri ekspositsiooni kui täiskasvanutel, kes saavad PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Lisaks kinnitas darunaviiri ekspositsiooni farmakokineetiline modelleerimine ja simulatsioon lastel vanuses 3...< 18 aastat kliinilistes uuringutes täheldatud darunaviiri ekspositsioone ja lubas tuvastada kehakaalul põhineva PREZISTA/ritonaviiri üks kord ööpäevas annustamisskeemi kas RVR-i varem

mittesaanud või RVR-i saanud lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg ning kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kellel plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs HIV-infektsiooniga patsientidel näitas, et darunaviiri farmakokineetika ei ole märkimisväärselt erinev HIV-infektsiooniga patsientidel uuritud vanusevahemikus 18...75 aastat ($n = 12$, vanus ≥ 65) (vt lõik 4.4). Siiski on andmed üle 65-aastaste patsientide kohta piiratud.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas darunaviiri veidi suuremat ekspositsiooni (16,8%) HIV-infektsiooniga naistel kui meestel. See erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Neerukahjustus

^{14}C -märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga läbi viidud massitasakaalu uuringu tulemused näitasid, et ligikaudu 7,7% darunaviiri manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul.

Kuigi neerukahjustusega patsientidel ei ole darunaviiri kasutamist uuritud, on populatsiooni farmakokineetika analüüs näidanud, et mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min, $n = 20$) HIV-infektsiooniga patsientidel ei muutunud oluliselt darunaviiri farmakokineetika (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseerub ja elimineeritakse põhiliselt maksa kaudu. Mitmekordse annustamise uuringus PREZISTA manustamisel koos ritonaviiriga annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas kerge (Child-Pugh' klass A; $n = 8$) ja mõõduka (Child-Pugh' klass B, $n = 8$) maksakahjustusega uuritavatel ilmnes, et darunaviiri plasmakontsentratsiooni olid sarnased tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuna sidumata darunaviiri kontsentratsioon oli vastavalt 55% (Child-Pugh' klass A) ja 100% (Child-Pugh' klass B) kõrgem ja kuna selle tõusu kliiniline tähtsus on teadmata, siis seetõttu tuleks PREZISTA't kasutada ettevaatusega. Raske maksapuudulikkuse mõju darunaviiri farmakokineetikale ei ole veel uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ekspositsioon 600/100 mg kaks korda ööpäevas ja 800/100 mg üks kord ööpäevas darunaviiri ja ritonaviiri võtmise järel retroviirusvastases raviskeemis oli raseduse ajal üldiselt väiksem kui sünnitusjärgsel ajal. Kuid seostumata darunaviiri (st aktiivse) farmakokineetilised parameetrid vähenesid raseduse ajal vähem kui sünnitusjärgsel ajal, sest raseduse ajal võrreldes sünnitusjärgse ajaga, suurenes darunaviiri seostumata fraktsiooni osakaal.

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 600/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist kaks korda ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine $\pm$ standardhälve)	Raseduse teine trimester ($n = 12$) ^a	Raseduse kolmas trimester ($n = 12$)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) ($n = 12$)
C_{max} , ng/ml	4668 $\pm$ 1097	5328 $\pm$ 1631	6659 $\pm$ 2364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39 370 $\pm$ 9597	45 880 $\pm$ 17 360	56 890 $\pm$ 26 340
C_{min} , ng/ml	1922 $\pm$ 825	2661 $\pm$ 1269	2851 $\pm$ 2216

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

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/100 mg darunaviir/ritonaviiri manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ±standardhälve)	Raseduse teine trimester (n = 17)	Raseduse kolmas trimester (n = 15)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n = 16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 28%, 26% ja 26% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 18% ja 16% madalamad ja 2% kõrgemad kui sünnitusjärgsel ajal.

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 33%, 31% ja 30% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 29%, 32% ja 50% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse loomkatsed ainult darunaviiriga on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel ning darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga rottidel ja koertel.

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ilmnemiseid ainult darunaviiri ravi piiratud toimed. Närilistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnäär. Tähtsamat erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud langust koos aktiveeritud paritsaalse tromboplastiini aja pikenedamisega.

Muutusi tähtsamat maksas (hepatotsüütide hüpertroofia, vakuolisatsioon, maksaensüümide tõus) ja kilpnäärmes (follikulaarne hüpertroofia). Võrreldes ainult darunaviiri manustamisega, ilmnemiseid darunaviiri ja ritonaviiri kombineerimisel rottide puhul vähene mõju tugevnemine erütrotsüütidega seotud näitajatele, maksale ja kilpnäärmele ning kõhunäärme saarekeste fibroosile (ainult isastel rottidel). Koertel tehti tähtsamad toksilisuse leiud või põhilised sihtorganid kindlaks ekspositsioonide puhul, mis olid samaväärsed kliinilise ekspositsiooniga soovitatud annuse kasutamisel.

Rottidel läbi viidud uuringus vähenemiseid emasloomadel toksilisuse tõttu kollaskeha ja munaraku pesastumiste arv. Muus mõttes ei täheldatud toimet paaritumisele või viljakusele darunaviiri annuste kuni 1000 mg/kg ööpäevas ja ekspositsioonide puhul, mis oli madalamad ($AUC - 0,5$ korda) kui kliiniliselt soovitatava annuse kasutamisel inimestel. Samade annusetasemeteni ei olnud eraldi manustatud darunaviir teratogeenne rottidel ja küülikutel ega hiirtel, kui viimased said darunaviiri kombinatsioonis ritonaviiriga. Ekspositsioonid olid madalamad kui soovitatud kliinilise annuse kasutamisel inimestel. Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas darunaviir koos ritonaviiriga või ilma järglaste kehakaalu kasvu mõõduvat aeglustumist laktatsiooni ajal ning kerget hilinemist silmade ja kõrvade avanemise ajas. Darunaviiri kombineerimisel ritonaviiriga vähenemiseid poegade arv, kes jäid ellu laktatsiooni jooksul. Need toimed võivad olla sekundaarsed poegade ekspositsioonis toimeainele läbi emapiima ja/või emasloomade toksilisusele. Võõrutusjärgseid funktsioone ei mõjutanud darunaviir üksinda ega kombinatsioonis ritonaviiriga. Juveniilsete rottide puhul, kellele manustati darunaviiri ravimiannuseid kuni 23.–26. päevani, täheldati suuremat suremust koos krampidega mõnedel isenditel. Ravimi kontsentratsioon plasmas, maksas ja ajus oli oluliselt kõrgem 5.-11. elupäeval võrreldes sarnaseid annuseid mg/kg kohta saanud täiskasvanud rottidega. Peale 23. elupäeva oli kontsentratsioon sarnane täiskasvanud rottidega. Kõrgenenud kontsentratsioon oli ilmselt osaliselt põhjustatud ravimit metaboliseerivate ensüümide ebaküpsusest noortel loomadel.

Raviga seotud suremust ei täheldatud juveniilsetel rottidel darunaviiri ühekordse annusega 1000 mg/kg 26. päeval või korduvate annustega 500 mg/kg 23.–50. päeval, kusjuures kontsentratsioon ja toksilisust iseloomustavad näitajad olid sarnased võrreldes täiskasvanud rottidega.

Kuna inimese hematoentsefaalbarjääri ja maksa ensüümide arenemise kiirus on ebaselge, ei tohi PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga alla 3-aastastel lastel kasutada.

Darunaviiri kartsinogeenset potentsiaali hinnati suukaudsel sundmanustamisel hiirtele ja rottidele kuni 104 nädala jooksul. Hiirtele manustati päevaannused 150, 450 ja 1000 mg/kg ning rottidele 50, 150 ja 500 mg/kg. Mõlema liigi isas- ja emasloomadel täheldati annusega seotud hepatotsellulaarse adenoomi ja kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Isastel rottidel märgiti kilpnäärme follikulaarset adenoomi. Ühegi teise hea- või halvaloomulise kasvaja esinemissageduse statistiliselt olulist tõusu darunaviiri manustamine hiirtel või rottidel ei põhjustanud. Närilistel täheldatud hepatotsellulaarsed ja kilpnäärme tuumorigid arvatakse inimese jaoks olevat vaid piiratud asjakohasusega. Korduv darunaviiri manustamine rottidele põhjustas neil maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni ja kiirendas türeoidhormooni eliminatsiooni, muutes rotid, kuid mitte inimese, vastuvõtlikuks kilpnäärme kasvajatele. Suuremate testitud annuste korral oli darunaviiri süsteemne ekspositsioon (põhinedes AUC'le) inimesel soovitatud terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatuga võrreldes 0,4- kuni 0,7-kordne (hiirtel) ja 0,7- kuni 1-kordne (rottidel).

Darunaviiri 2-aastase manustamise järgselt ekspositsioonil, mis võrdus inimese ekspositsiooniga või oli alla selle, täheldati neerude muutusi hiirtel (nefroosi) ja rottidel (kroonilist progresseeruvat nefropaatiat).

Darunaviir ei olnud mutageenne ega genotoksiline seerias *in vitro* ja *in vivo* testides, kaasa arvatud Ames'i pöördmutatsiooni testis ja *in vitro* kromosoomide aberratsiooni testis inimese lümfotsüütides ning mikrotuumade testis hiirtel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

PREZISTA 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Koloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti polümeerikate

Polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk

PREZISTA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Koloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti polümeerikate

Polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)

Talk

PREZISTA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti polümeerikate

Polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk
Päikeseloojangukollane (*Sunset yellow* FCF) (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PREZISTA 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Läbipaistmatu valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) 160 ml plastmasspudel, mis sisaldab 480 tabletti ning on suletud lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga.
Pakendi suurus: üks pudel.

PREZISTA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Läbipaistmatu valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) 160 ml plastmasspudel, mis sisaldab 240 tabletti ning on suletud lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga.
Pakendi suurus: üks pudel.

PREZISTA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Läbipaistmatu valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) 160 ml plastmasspudel, mis sisaldab 60 tabletti ning on suletud lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga.
Pakendi suurus: üks pudel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

PREZISTA 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/06/380/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.veebruar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREZISTA 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
PREZISTA 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

PREZISTA 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg darunaviiri (etanolaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: iga tablett sisaldab 0,834 mg päikeseloojangukollast FCF (E110).

PREZISTA 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

PREZISTA 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Heleoranž ovaalse kujuga 19,1 mm tablett, mille ühele küljele on pressitud „400MG“ ja teisele „TMC“.

PREZISTA 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tumepunane ovaalse kujuga 20,0 mm tablett, mille ühele küljele on pressitud „800“ ja teisele „T“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

PREZISTA, manustatuna koos väikese annuse ritonaviiriga on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooniga patsientide raviks.

PREZISTA on manustamisel koos kobitsistaadiga näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooniga täiskasvanute ja noorukite (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 40 kg) raviks (vt lõik 4.2).

PREZISTA 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada sobiva annustamisskeemi tagamiseks HIV-1 infektsiooni ravis täiskasvanutel ja lastel alates 3. eluaastast ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes:

- ei ole varem retroviirusvastast ravi (RVR) saanud (vt lõik 4.2).
- on RVR-i varem saanud, kuid kellel ei esine darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioone (DRV-RAM-e), kellel on HIV-1 RNA tase plasmas $< 100\,000$ koopiat/ml ning CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$. Otsustades PREZISTA'ga ravi alustamise üle sellistel RVR-i varem saanud patsientidel, peab PREZISTA kasutamisel juhinduma genotüübi määramisest (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega tervishoiutöötaja. Pärast ravi alustamist PREZISTA'ga tuleb patsientidele soovitada, et nad ei muudaks annust, ravimvormi ega katkestaks ravi, ilma et nad oleksid nõu pidanud oma tervishoiutöötajaga.

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas selle farmakokineetilise toime võimendamiseks kasutatakse seda koos ritonaviiri või kobitsistaadiga. Darunaviiril võivad seega olla erinevad vastunäidustused ja soovitusel samal ajal kasutatavate ravimite suhtes, sõltuvalt sellest, kas selle toime tugevdamiseks kasutatakse ritonaviiri või kobitsistaati (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Annustamine

PREZISTA't tuleb alati manustada suu kaudu koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga (farmakokineetikat võimendav ravim) ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seetõttu tuleb enne PREZISTA'ga ravi alustamist tutvuda vastavalt kas kobitsistaadi või ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega. Kobitsistaat ei ole näidustatud kaks korda ööpäevas raviskeemis ega kasutamiseks alla 12-aastastel lastel kehakaaluga vähem kui 40 kg.

PREZISTA on müügil ka suukaudse suspensioonina, mis on mõeldud kasutamiseks patsientidel, kes ei saa PREZISTA tablette neelata (vt Ravimi omaduste kokkuvõte, PREZISTA suukaudne suspensioon).

RVR-i varem mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Soovitav annustamisskeem on 800 mg üks kord ööpäevas manustatuna koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas ja koos toiduga. PREZISTA 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel.

RVR-i varem saanud täiskasvanud patsiendid

Soovitavad annustamisskeemid on järgmised:

- RVR-i varem saanud patsientidel, kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on $< 100\ 000$ koopiat/ml ja $CD4^+$ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.1), võib kasutada annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga. PREZISTA 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel.
- Kõigil teistel RVR-i varem saanud patsientidel või juhul kui HIV-1 genotüübi määramine ei ole võimalik, on soovitatav raviskeem 600 mg kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koos toiduga. Vt PREZISTA 100 mg/ml suukaudse suspensiooni, 75 mg, 150 mg või 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

RVR-i varem mittesaanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg)

PREZISTA soovitatav annustamisskeem on 800 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga või 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos toiduga (12-aastased või vanemad noorukid). Annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel võib kasutada PREZISTA 400 mg ja 800 mg tablette. PREZISTA'ga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

RVR-i varem saanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg)

PREZISTA'ga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Soovitav annustamisskeem on järgmine.

Varem RVR-i saanud patsientidel, kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on $< 100\ 000$ koopiat/ml ja $CD4^+$ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.1), võib kasutada annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga või 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos toiduga (12-aastased või vanemad noorukid). Annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel võib kasutada PREZISTA 400 mg ja 800 mg tablette. PREZISTA'ga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

- Kõigil teistel RVR-i varem saanud patsientidel või juhul kui HIV-1 genotüübi määramine ei ole võimalik, on annustamisskeem kirjeldatud PREZISTA 100 mg/ml suukaudse suspensiooni, 75 mg, 150 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttes.

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

Nõuanne vahelejäänud annuste kohta

Juhul kui PREZISTA ja/või kobitsistaadi või ritonaviiri annus on hilineanud tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 12 tundi, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks ettenähtud PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri annuse koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 12 tundi, siis vahelejäänud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima oma tavalist ravimi võtmise skeemi.

See juhend põhineb darunaviiri poolestusajal kobitsistaadi või ritonaviiriga koosmanustamisel ning soovituslikul ligikaudu 24-tunnisel annustamisintervallil.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta koos toiduga uus PREZISTA annus koos kobitsistaadi või ritonaviiriga. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast ravimi võtmist, ei ole tal vaja võtta uut PREZISTA annust koos kobitsistaadi või ritonaviiriga enne kui järgmisel tavapärasel raviskeemis määratud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed kasutamisel selles patsientide grupis on piiratud ja seetõttu tuleb PREZISTA't selles vanusegrupis kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseeritakse maksa kaudu. Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientide korral ei ole vaja annustamist kohandada, siiski tuleb PREZISTA kasutamisel olla ettevaatlik. Ei ole andmeid farmakokineetika kohta raske maksakahjustuse korral. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri plasmakontsentratsioon suureneda ning ohutusprofiil halveneda. Seetõttu ei tohi raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsiendid PREZISTA't kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kobitsistaadi ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seega ei saa nendel patsientidel anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks.

Kobitsistaat inhibeerib kreatiniini tubulaarset sekretsiooni ja võib põhjustada seerumi kreatiniinisalduse mõõdukat suurenemist ja kreatiniini kliirensi mõõdukat vähenemist. Seetõttu võib kreatiniini kliirensi kasutamine neerude eritusmahu hindamiseks olla eksitav. Kui mis tahes ravimite (nt emtritsitaabin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil (fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina) või adefoviirdipovoksiil) annuse kohandamine sõltub kreatiniini kliirensist, ei tohi seetõttu kobitsistaatravi darunaviiri farmakokineetilise võimendajana alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on väiksem kui 70 ml/min.

Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Lapsed

PREZISTA't ei tohi kasutada:

- alla 3-aastastel lastel ohutusega seotud probleemide tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3) ega
- alla 15 kg kaaluvatel patsientidel, sest selles populatsioonis ei ole piisaval arvul patsientidel annus kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

3...11-aastastel lastel kehakaaluga < 40 kg ei tohi PREZISTA't koos kobitsistaadiga kasutada, sest nende laste puhul ei ole kasutatavat kobitsistaadi annust kindlaks tehtud (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

PREZISTA 400 ja 800 mg tabletid ei ole sellele patsiendirühmale sobivad. Saadaval on teised ravimvormid: vt PREZISTA 75 mg, 150 mg ja 600 mg tablettide ning 100 mg/ml suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Raseduse ja sünnitusjärgsel ajal ei ole darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine vajalik. PREZISTA't/ritonaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2).

Ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi PREZISTA/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal PREZISTA/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda PREZISTA/ritonaviiri kasutamist.

Manustamisviis

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid PREZISTA't koos ritonaviiri või väikese annuse ritonaviiriga 30 minuti jooksul pärast toidukorra lõppu. Toidu omadused ei mõjuta ekspositsiooni darunaviirile (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsiendid.

Samaaegne kasutamine mis tahes järgmise ravimiga, kuna eeldatav on darunaviiri, ritonaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemine ning võimalik ravitoime kadumine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kehtib kas ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta:

- Kombinatsioonravim, mis sisaldab lopinaviiri/ritonaviiri (vt lõik 4.5).
- Tugevad CYP3A indutseerijad, nagu rifampitsiin ja naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed ravimid. Koosmanustamine vähendab eeldatavalt darunaviiri, ritonaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsioone, mis võib põhjustada ravitoime kadumist ja resistentsuse teket (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kehtib kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta ja mitte ritonaviiriga võimendatud darunaviiri kohta:

- Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induktsiooni suhtes kui ritonaviiriga võimendatud darunaviir. Samaaegne kasutamine tugevate CYP3A indutseerijatega on vastunäidustatud, sest see võib vähendada kobitsistaadi ja darunaviiri ekspositsiooni ning viia terapeutilise toime kadumiseni. Tugevad CYP3A indutseerijad on näiteks karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviir inhibeerib nende toimeainete, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st, eritumist, mis põhjustab samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu on vastunäidustatud samaaegne ravi selliste ravimitega, mille suurenenud plasmakontsentratsioonid on seotud raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega. Need toimeaineid hõlmavad järgmisi ravimeid:

- alfusosiin;
- amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin;
- astemisool, terfenadiin;
- kolhitsiin, kui seda kasutatakse neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.5);
- tungaltera derivaadid (nt dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüül-ergonoviin);
- elbasviir/grasopreviir;
- tsisapriid;
- dapoksetiin;
- domperidoon;
- naloksegoon;
- lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin, sertindool (vt lõik 4.5);

- triasolaam, suukaudne midasolaam (vt lõik 4.5, parenteraalselt manustatava midasolaami ettevaatusabinõud);
- sildenafil – kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, avanafiil;
- simvastatiin, lovastatiin ja lomitapiid (vt lõik 4.5);
- tikagreloor (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Soovitav on regulaarselt kontrollida viroloogilist ravivastust. Viroloogilise vastuse vähesuse või puudumise tingimustes tuleb läbi viia resistentsuse uuring.

PREZISTA 400 mg või 800 mg tuleb alati kasutada suukaudselt koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga kui tema farmakokineetikat võimendava ravimiga ning koos teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Enne ravi alustamist PREZISTA'ga tuleb seega vajaduse korral lugeda kobitsistaadi ja ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri annuse suurendamine üle lõigus 4.2 ettenähtud annuse ei mõjutanud oluliselt darunaviiri kontsentratsiooni ning seda ei soovitata. Kobitsistaadi või ritonaviiri annuse muutmine ei ole soovitatav.

Darunaviir seondub valdavalt α_1 -happelise glükoproteiiniga. Selline valguga seondumine on kontsentratsioonist sõltuv, viidates seondumise küllastumisele. Seega ei saa välistada tugevalt α_1 -happelise glükoproteiiniga seonduvate ravimite väljatõrjumist nende sidumiskohtadest (vt lõik 4.5).

RVR-i varem saanud patsiendid – annustamine üks kord ööpäevas

Raviskeemi PREZISTA koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga üks kord ööpäevas ei tohi kasutada RVR-i varem saanud patsientidel, kellel esineb üks või rohkem darunaviiri resistentsusega kaasnev mutatsioon (DRV-RAM) või HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ koopiat/ml või CD4+ rakkude hulk < 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2). Selles populatsioonis ei ole uuritud teisi kombinatsioone optimeeritud foonravi skeemiga (OBR) kui ≥ 2 NRTI-d. Andmed patsientide kohta, kellel HIV-1 klaad ei ole B, on piiratud (vt lõik 5.1).

Lapsed

PREZISTA't ei soovitata kasutada alla 3-aastastel või alla 15 kg kehakaaluga lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Rasedus

PREZISTA't/ritonaviiri tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid. Ettevaatus on vajalik rasedatel, kes kasutavad samal ajal teisi ravimeid, mis võivad darunaviiri ekspositsiooni vähendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

On tõestatud, et ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab darunaviiri madalat ekspositsiooni, kusjuures C_{min} tase langeb ligikaudu 90% (vt lõik 5.2). Kobitsistaadi tase langeb ning ei pruugi enam tagada piisavat võimendavat mõju. Darunaviiri ekspositsiooni oluline langus võib põhjustada viroloogilist ebaõnnestumist ning suurendab riski HIV infektsiooni ülekandumiseks emalt lapsele. Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi PREZISTA/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal PREZISTA/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga.

Eakad

Kuna PREZISTA kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, peab olema ettevaatlik PREZISTA manustamisel eakatele patsientidele, kellel esineb sagedamini maksafunktsiooni langust ning kaasuvaid haigusi või kes saavad muud ravi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Masked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4% patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus. Harva (< 0,1%) teatati DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Raskete nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite tekkel tuleb PREZISTA kasutamine otsekohe lõpetada. Need on muuhulgas (kuid mitte ainult) raske lööve või lööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesevalud, villid, suukahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia.

Lööve esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kelle raviskeem sisaldas PREZISTA't/ritonaviiri + raltegraviiri võrreldes patsientidega, kes said PREZISTA't/ritonaviiri ilma raltegraviiritä või raltegraviiri ilma PREZISTA'ta (vt lõik 4.8).

Darunaviir sisaldab sulfoonamiidrühma. Patsientidel, kelle puhul on teada sulfoonamiidi allergia, tuleb PREZISTA't kasutada ettevaatusega.

Maksatoksilisus

PREZISTA kasutamisel on teatatud ravimindutseeritud hepatiidist (nt äge hepatiit, tsütolüütiline hepatiit). Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati hepatiidist 0,5% patsientidest, kes said retroviirusvastast ravi PREZISTA/ritonaviiri kombinatsiooniga. Olemasoleva maksafunktsiooni kahjustusega, sh kroonilise aktiivse B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk maksafunktsiooni kõrvalkallete, sh raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksa kõrvaltoimete tekkeks.

Enne PREZISTA koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga ravi alustamist tuleb teostada vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravieelse transaminaaside aktiivsuse tõusuga patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti esimeste PREZISTA koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga ravikuude jooksul.

Kui PREZISTA koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga ravi saavatel patsientidel esineb uuele maksafunktsiooni kahjustusele või olemasoleva halvenemisele viitavaid tõendeid (sh kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja/või sümptomid nagu väsimus, isutus, iiveldus, ikterus, uriini värvumine tumedaks, maksapiirkonna hellus, hepatomegalia), tuleb viivitamatult kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral ei ole PREZISTA ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud, mistõttu on PREZISTA raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiendid peavad PREZISTA't kasutama ettevaatusega sidumata darunaviiri plasmakontsentratsiooni tõusu tõttu (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientide puhul ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust muuta ega rakendada erilisi ettevaatusabinõusid. Kuna darunaviir ja ritonaviir seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole nad tõenäoliselt olulisel määral eemaldatavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel. Seega pole vaja tarvitusele võtta erilisi ettevaatusabinõusid ega annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Kobitsistaati ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seega ei saa nende patsientide puhul anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks (vt lõik 4.2).

Kobitsistaat inhibeerib hinnangulist kreatiniini kliirensit kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Seda tuleb arvestada, kui darunaviiri koos kobitsistaadiga manustatakse

patsientidele, kellel hinnangulist kreatiniini kliirensit kasutatakse samal ajal manustatavate ravimite annuste kohandamiseks (vt lõik 4.2 ja kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõte).

Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata, kas samaaegne tenofoviirdisoproksiili ja kobitsistaadi manustamine on seotud neerudepoolse kõrvaltoimete suurema tekkeriskiga kui raviskeemid, milles kasutatakse tenofoviirdisoproksiili ilma kobitsistaadita.

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud veritsuste (sh spontaansete nahahematomide ja hemartrooside) sagenemist. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt hüübimisfaktorit VIII. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada veritsusohu suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassi indeks), on raporteeritud osteonekroosi esinemist, seda eeskätt kaugelearenenud HIV haigusega ja /või pikka aega retroviiruse vastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui esineb liigesvalu, liigesjäikust või raskust liigutamisel.

Immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (varem tuntud nime all *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Lisaks on kliinilistes uuringutes täheldatud *herpes simplex*i ja *herpes zosteri* aktiveerumist PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise korral.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Mitmed koostoimete uuringud on läbi viidud darunaviiri soovitatavast annusest väiksemate annustega. Seega on võimalik, et mõju samaaegselt manustatavate ravimite toimele on alahinnatud, ning võimalik, et on näidustatud kliiniline jälgimine ravimi ohutuse suhtes. Täielik teave koostoimete kohta teiste ravimpreparaatidega on esitatud lõigus 4.5.

Farmakokineetilised võimendajad ja samal ajal kasutatavad ravimid

Darunaviiril on sõltuvalt võimendamisest, kas ritonaviiri või kobitsistaadiga, erinevad koostoimete profiilid:

- Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induktsiooni suhtes: seetõttu on samaaegne darunaviiri/kobitsistaadi kasutamine tugevate CYP3A indutseerijatega vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja samaaegne kasutamine nõrkade kuni mõõdukate CYP3A

indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Darunaviiri/ritonaviiri ja darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne kasutamine koos CYP3A tugevate indutseerijatega, nagu lopinaviir/ritonaviir, rifampitsiin ja taimsed preparaadid, mis sisaldavad naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*), on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

- Erinevalt ritonaviirist ei ole kobitsistaadil indutseerivat toimet ensüümidele ega transportvalkudele (vt lõik 4.5). Kui võimendaja ritonaviir vahetatakse kobitsistaadi vastu, on ettevaatus vajalik darunaviiri/kobitsistaadiga teostatava esimese kahe ravinädala jooksul, eriti kui samal ajal manustatava mis tahes ravimi annuseid on ritonaviiri kui võimendaja kasutamise ajal tiitritud või kohandatud. Mõnel juhul võib olla vajalik samal ajal manustatavate ravimite annuste vähendamine.

Efavirensi ja võimendatud PREZISTA kombinatsioon võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C_{min} . Kui efavirensi ja PREZISTA kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi. Vt PREZISTA 75 mg, 150 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtteid (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes said raviks kolhitsiini ja CYP3A ja P-glükoproteiini (P-gp) tugevaid inhibiitoreid, on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimi koostoimetest (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

PREZISTA 400 mg tabletid sisaldavad päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

PREZISTA 400 mg ja 800 mg tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Darunaviiri koostoimete profiil võib erineda sõltuvalt sellest, kas farmakopotentseerijana kasutatakse ritonaviiri või kobitsistaati. Darunaviiri ja teiste samal ajal manustatavate ravimite annustamissoovitused võivad erineda sõltuvalt sellest, kas darunaviiri võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga (vt lõigud 4.3 ja 4.4), ning farmakopotentseerija vahetamisel ritonaviirilt kobitsistaadile on ravi esimesel korral vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (farmakoloogiliste omaduste võimendajana ritonaviir)

Darunaviir ja ritonaviir metaboliseeritakse CYP3A kaudu. Ravimid, mis indutseerivad CYP3A aktiivsust, võivad suurendada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensit, põhjustades nende ühendite ja darunaviiri väiksemat plasmakontsentratsiooni, ning tuua kaasa terapeutilise toime kadumise ja võimaliku resistentsuse tekke (vt lõigud 4.3 ja 4.4). CYP3A indutseerijad, mis on vastunäidustatud, hõlmavad rifampitsiini, naistepuna ürti ja lopinaviiri.

Samaaegne darunaviiri ja ritonaviiri manustamine teiste ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A-d, võib vähendada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensit ning põhjustada darunaviiri ja ritonaviiri suuremat plasmakontsentratsiooni. Samaaegne manustamine koos tugevate CYP3A inhibeeringitega ei ole soovitatav ja vajalik on ettevaatus. Neid koostoimeid on kirjeldatud alljärgnevas koostoimete tabelis (nt indinaviir, asooli tüüpi seenevastased ained, nagu klotrimasool).

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (farmakoloogiliste omaduste võimendajana kobitsistaat)

Darunaviir ja kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A kaudu ja samaaegne CYP3A indutseerijate manustamine võib seega põhjustada darunaviiri subterapeutilist plasma ekspositsiooni. Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induktsioonile kui ritonaviiriga võimendatud darunaviir: darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega (nt naistepuna ürt, rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine nõrkade või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt efavirens, etraviriin, nevirapiin, flutikasoon ja bosentaan) ei ole soovitatav (vt koostoimete tabelit allpool).

Samaaegseks manustamiseks koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega kehtivad samad soovitusel, sõltumata sellest, kas darunaviiri võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga (vt lõik ülalpool).

Ravimid, mida võib mõjutada ritonaviiriga võimendatud darunaviir

Darunaviir ja ritonaviir on mõlemad CYP3A, CYP2D6 ja P-gp inhibiitorid. Darunaviiri/ritonaviiri samaaegne manustamine peamiselt CYP3A ja/või CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate või P-gp kaudu transporditavate ravimitega võib viia nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, mille tagajärjel võib nende terapeutiline toime tugevneda või pikeneda ning kõrvaltoimed sagedeneda.

Darunaviir koos väikese annuse ritonaviiriga ei tohi manustada koos ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ja mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega (kitsas terapeutiline indeks) (vt lõik 4.3).

Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos ravimitega, mille aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid) moodustuvad CYP3A kaudu, võib põhjustada selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) vähenenud kontsentratsiooni plasmas, mis võib viia ravitoime kadumiseni (vt koostoimete tabel allpool).

Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas. Seetõttu tuleb darunaviiri võtta ainult koos farmakokineetilise võimendiga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kliiniline uuring, kus kasutati tsütokroomide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite kokteili, näitas CYP2C9 ja CYP2C19 aktiivsuse tõusu ning CYP2D6 inhibeerimist darunaviiri/ritonaviiri juuresolekul; tulemust võib seostada madalas annuses ritonaviiri juuresolekuga. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu flekainiid, propafenoon, metoprolol) koosmanustamise tulemusena võivad nende ravimite plasmakontsentratsioonid tõusta, mis omakorda võib suurendada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C9 (nagu varfariin) ja CYP2C19 (nagu metadoon) kaudu metaboliseeruvate ravimite koosmanustamise tulemusena võib nende ravimite süsteemne ekspositsioon väheneda, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ehkki CYP2C8 toimet on uuritud ainult *in vitro*, võib darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C8 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu paklitakseel, rosiglitason, repagliniid) koosmanustamise tulemusena väheneda nende ravimite süsteemne ekspositsioon, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ritonaviir inhibeerib P-glükoproteiini, OATP1B1 ja OATP1B3 transportereid ja samaaegne manustamine koos nende transporterite substraatidega võib põhjustada nende ühendite (nt dabigatraaneteksilaat, digoksiin, statiinid ja bosentaan; vt alljärgnevast koostoimete tabelist) plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Ravimid, mida võib mõjutada kobitsistaadiga võimendatud darunaviir

Ritonaviiriga võimendatud darunaviiri soovitusel on sarnased kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri CYP3A4, CYP2D6, P-glükoproteiini, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatide suhtes antud soovitusetega (vt vastunäidustused ja soovitusel, mis on toodud ülalpool lõigus). 150 mg kobitsistaati manustatuna koos 800 mg darunaviiriga võimendab darunaviiri farmakokineetilisi parameetreid ritonaviiriga võrreldavalt (vt lõik 5.2).

Erinevalt ritonaviirist ei indutseeri kobitsistaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või UGT1A1-e. Rõhkema teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Koostoimete tabel

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Läbi on viidud mitmeid koostoime uuringuid (näidatud [#] abil allolevas tabelis), kus darunaviiri annused on olnud soovitatavatest väiksemad või on kasutatud erinevat annustamisskeemi (vt lõik 4.2, Annustamine). Seetõttu võivad ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimed olla alahinnatud ning vajalik võib olla kliiniline jälgimine ohutuse suhtes.

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas selle farmakokineetilise võimendajana on kasutatud ritonaviiri või kobitsistaati. Seetõttu võib darunaviiril, sõltuvalt sellest, kas seda võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga, olla erinevaid soovitusi samal ajal manustatavate ravimite suhtes. Tabelis toodud koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta. Kui ei ole näidatud teisiti, kehtivad samad soovitusel. Rohkema teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Darunaviiri/ ritonaviiri koostoimed retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimitega on loetletud allolevas tabelis. Iga farmakokineetilise parameetri juures oleva noole suund põhineb 90% usaldusintervallil, kusjuures keskmine geomeetriline suhtarv on vahemiku 80...125% sees ($\leftrightarrow$), sellest all- ($\downarrow$) või ülevalpool ($\uparrow$) [ei ole määratud kui „ND“ (*not determined*)].

Alljärgnevas tabelis on farmakokineetiline võimendaja täpsustatud, kui soovitusel erinevad. Kui soovitusel on PREZISTA võimendamisel väikese annuse ritonaviiri või kobitsistaadiga samad, kasutatakse mõistet „võimendatud PREZISTA“.

Alljärgnev ravimikoostoimete näitlik loend ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimi puhul, mida manustatakse koos PREZISTA'ga, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismitee, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Näiteid ravimitest ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitusel
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID, HIV-VASTASED RAVIMID		
<i>Integraasiahela ülekande inhibiitorid</i>		
Dolutegraviir	dolutegraviiri AUC $\downarrow$ 22% dolutegraviiri C _{24h} $\downarrow$ 38% dolutegraviiri C _{max} $\downarrow$ 11% darunaviir $\leftrightarrow$ * * Kasutades ristuva uuringu võrdlusi vanade farmakokineetiliste andmetega	Võimendatud PREZISTA't ja dolutegraviiri võib kasutada annust kohandamata
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud näitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Praegusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. Võimendatud PREZISTA't ja raltegraviiri võib kasutada annust kohandamata.
<i>Nukleo(s)iid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiini AUC $\downarrow$ 9% didanosiini C _{min} ND didanosiini C _{max} $\downarrow$ 16% darunaviiri AUC $\leftrightarrow$ darunaviiri C _{min} $\leftrightarrow$ darunaviiri C _{max} $\leftrightarrow$	Võimendatud PREZISTA't ja didanosiini võib kasutada ilma annust kohandamata. Didanosiini tuleb manustada tühja kõhuga, seega peab seda manustama 1 tund enne või 2 tundi pärast võimendatud PREZISTA andmist koos toiduga.

Tenofoviirdisoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas ‡	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C _{min} ↑ 37% tenofoviiri C _{max} ↑ 24% #darunaviiri AUC ↑ 21% #darunaviiri C _{min} ↑ 24% #darunaviiri C _{max} ↑ 16% (tenofoviiri ↑ toime tõttu MDR-1 transpordile neerutuubulites)	Võimendatud PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri kombineerimisel tenofoviirdisoproksiiliga on näidustatud neerude funktsiooni jälgimine, eeskätt olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel. PREZISTA koos kobitsistaadiga vähendab kreatiniini kliirensit. Vt lõik 4.4, kui kreatiniini kliirensit kasutatakse tenofoviirdisoproksiili annuse kohandamiseks.
Emtritsitabiin/tenofoviir alafenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Kasutamisel koos võimendatud PREZISTA'ga on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi soovitav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Ei ole uuritud. Teiste NRTI-de zidovudiini, emtritsitabiini, stavudiini, lamivudiiniga, mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiriga, mille metabolism ei ole CYP450 vahendatud, ei ole erinevate eliminatsiooniteede tõttu oodata koostoimeid nimetatud ravimite ning võimendatud PREZISTA vahel.	Võimendatud PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos nende NRTI- dega kasutada ilma annust kohandamata. PREZISTA koos kobitsistaadiga vähendab kreatiniini kliirensit. Vt lõik 4.4, kui kreatiniini kliirensit kasutatakse emtritsitabiini või lamivudiini annuse kohandamiseks.
Mittenukleo(s)tüüd-pöördranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirensi AUC ↑ 21% efavirensi C _{min} ↑ 17% efavirensi C _{max} ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↓ 31% #darunaviiri C _{max} ↓ 15% (efavirensi ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu) (darunaviiri ↓ CYP3A induktsiooni tõttu)	PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri kombineerimisel efavirensiga võib olla näidustatud kliiniline jälgimine efavirensi suurenenud ekspositsiooniga seostuva kesknärvisüsteemi toksilisuse suhtes. Efavirensi ja PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg kombinatsioon üks kord ööpäevas võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C _{min} . Kui efavirensi ja PREZISTA/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.4). Samaaegne manustamine koos PREZISTA/kobitsistaadiga ei ole soovitav (vt lõik 4.4).

Etraviriin 100 mg kaks korda ööpäevas	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C _{min} ↓ 49% etraviriini C _{max} ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri ja etraviriiniga 200 mg kaks korda ööpäevas võib kasutada ilma annust kohandamata. Samaaegne manustamine koos PREZISTA/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C _{min} ↑ 47% nevirapiini C _{max} ↑ 18% #darunaviir: kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega (nevirapiini ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu)	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos nevirapiiniga kasutada ilma annust kohandamata. Samaaegne manustamine koos PREZISTA/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin 150 mg üks kord ööpäevas	rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C _{min} ↑ 178% rilpiviriini C _{max} ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11% darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud PREZISTA't võib koos rilpiviriiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – ilma väikest annust ritonaviiri täiendavalt manustamata[†]		
Atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas	atasanaviiri AUC ↔ atasanaviiri C _{min} ↑ 52% atasanaviiri C _{max} ↓ 11% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ Atasanaviir: võrreldi atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas vs. atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs. darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas.	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib koos atasanaviiriga kasutada ilma annust kohandamata. PREZISTA't kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.2).
Indinaviir 800 mg kaks korda ööpäevas	indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C _{min} ↑ 125% indinaviiri C _{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24% #darunaviiri C _{min} ↑ 44% #darunaviiri C _{max} ↑ 11% Indinaviir: võrreldi indinaviir/ritonaviir 800/100 mg kaks korda ööpäevas vs. indinaviir/darunaviir/ritonaviir 800/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs. darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis indinaviiriga 800 mg kaks korda ööpäevas	Kasutades kombinatsioonis PREZISTA ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib talumatuse korral olla õigustatud indinaviiri annuse kohandamine 800 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-le kaks korda ööpäevas. PREZISTA't kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).

Sakvinaaviir 1000 mg kaks korda ööpäevas	#darunaviiri AUC ↓ 26% #darunaviiri C_{min} ↓ 42% #darunaviiri C_{max} ↓ 17% sakvinaaviiri AUC ↓ 6% sakvinaaviiri C_{min} ↓ 18% sakvinaaviiri C_{max} ↓ 6% Sakvinaaviir: võrreldi sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas vs. sakvinaaviir/darunaviir/ritonaviir 1000/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs. darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis sakvinaaviiriga 1000 mg kaks korda ööpäevas	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga ei ole soovitatav kombineerida sakvinaaviiriga. PREZISTA't kombinatsioonis kobitsistadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – koos samaaegselt manustatava väikese annuse ritonaviiriga[†]		
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas Lopinaviir/ritonaviir 533/133,3 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C_{min} ↑ 23% lopinaviiri C_{max} ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38%[‡] darunaviiri C_{min} ↓ 51%[‡] darunaviiri C_{max} ↓ 21%[‡] lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C_{min} ↑ 13% lopinaviiri C_{max} ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C_{min} ↓ 55% darunaviiri C_{max} ↓ 21% [‡] ei põhine annuse normaliseeritud väärtustel	Darunaviiri ekspositsiooni (AUC) 40% langusest tulenevalt ei ole kindlaks määratud sobivaid annuseid kombinatsioonravis. Seega on vastunäidustatud võimendatud PREZISTA samaaegne kasutamine lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioonravimiga (vt lõik 4.3).
CCR5 ANTAGONIST		
Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas	maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C_{min} ND maraviroki C_{max} ↑ 129% darunaviiri, ritonaviiri kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega	Maraviroki annus manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga on 150 mg kaks korda ööpäevas.
ALFA1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONISTID		
Alfusosiin	Teoreetilistel kaalutlustel põhinedes suurendab PREZISTA eeldatavalt alfusosiini plasmakontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine).	Võimendatud PREZISTA ja alfusosiini koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANESTEETIKUMID		
Alfentaniil	Ei ole uuritud. Alfentaniili metabolism on vahendatud CYP3A kaudu ja seega võib võimendatud PREZISTA seda inhibeerida.	Samaaegsel kasutamisel PREZISTA'ga võib olla vajalik alfentaniili annuse vähendamine ja vajalik on jälgimine pikenenud ehk hilise respiratoorse depressiooni riski suhtes.

STENOKARDIAVASTASED RAVIMID / ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon Amiodaroon Bepridiil Dronedaroon Ivabradiin Kinidiin Ranolasiin	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA suurendab eeldatavalt nende antiarütmikumide plasmakontsentratsioone (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel võimendatud PREZISTA'ga on nende antiarütmikumidega vajalik ettevaatus ja võimalusel on soovitatav jälgida terapeutilisi kontsentratsioone. Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, ivabradiini, kinidiini või ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Digoksiin üksikannus 0,4 mg	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29% (digoksiini ↑ P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Digoksiini andmisel võimendatud PREZISTA'ga ravi saavatele patsientidele on digoksiini kitsa terapeutilise indeksi tõttu soovitatav alul välja kirjutada digoksiini väikseim võimalik annus. Digoksiini annust tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saamiseni, samal ajal isiku üldist kliinilist seisundit hinnates.
ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas	klaritromütsiini AUC ↑ 57% klaritromütsiini C _{min} ↑ 174% klaritromütsiini C _{max} ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↑ 1% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioonid ei olnud määratavad kombineerimisel koos PREZISTA/ritonaviiriga. (klaritromütsiini ↑ CYP3A inhibeerimise ja P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Klaritromütsiini kombineerimisel võimendatud PREZISTA'ga tuleb rakendada ettevaatust. Neerukahjustusega patsientide korral tuleb vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest soovituslikku annust.
ANTIKOAGULANT / TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Rivaroksabaan	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA ja nende antikoagulantide samaaegsel manustamisel võib suureneada antikoagulantide kontsentratsioon. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA kasutamine koos otsese toimega suukaudse antikoagulandiga (<i>direct oral anticoagulant</i> , DOAC), mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu ja mida transporditakse P-gp kaudu, ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada veritsusriski suurenemist.

Dabigatraaneteksilaat Edoksabaan	dabigatraaneteksilaat (150 mg): <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg</u> <u>ühikordne annus:</u> dabigatraan AUC ↑ 72% dabigatraan C_{max} ↑ 64% <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord</u> <u>ööpäevas:</u> dabigatraan AUC ↑ 18% dabigatraan C_{max} ↑ 22% <u>darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg</u> <u>ühikordne annus:</u> dabigatraan AUC ↑ 164% dabigatraan C_{max} ↑ 164% <u>darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks</u> <u>kord ööpäevas:</u> dabigatraan AUC ↑ 88% dabigatraan C_{max} ↑ 99%	Darunaviir/ritonaviir: tuleb kaaluda kliinilist jälgimist ja/või DOAC annuse vähendamist, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos PREZISTA/rtv-ga. Darunaviir/kobitsistaat: kliiniline jälgimine ja annuse vähendamine on vajalik, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos PREZISTA/cobi-ga.
Tikagreloor	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos tikagrelooriga suurendada tikagreloori kontsentratsiooni (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	Võimendatud PREZISTA ja tikagreloori samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klopidogreel	Ei ole uuritud. Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud PREZISTA'ga vähendab eeldatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni plasmas, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.	Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud PREZISTA'ga ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada teisi trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid, mida CYP inhibeerimine ega indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel).
Varfariin	Ei ole uuritud. Manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni.	Varfariini kombineerimisel võimendatud PREZISTA'ga soovatakse jälgida protrombiiniaega (<i>international normalized ratio</i> , INR).
ANTI-KONVULSANDID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Fenobarbitaal ja fenütoiin vähendavad tõenäoliselt darunaviiri ja selle farmakokineetilise võimendaja sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis nende ravimitega. Nende ravimite kasutamine koos PREZISTA/kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas	karbamasepiini AUC ↑ 45% karbamasepiini C _{min} ↑ 54% karbamasepiini C _{max} ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 15% darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kui esineb vajadus kombineerida PREZISTA't/ritonaviiri karbamasepiiniga, tuleb patsiente jälgida võimalike karbamasepiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni ning tiitrida selle annust adekvaatse ravivastuseni. Tulemuste alusel võib samaaegse PREZISTA/ritonaviiri ravi korral osutada vajalikuks karbamasepiini annuse vähendamine 25% kuni 50%. Karbamasepiini kasutamine koos PREZISTA ja kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klonasepaam	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine klonasepaamiga võib suurendada klonasepaami kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA samaaegsel manustamisel klonasepaamiga on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas Sertraliin 50 mg üks kord ööpäevas Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C _{min} ↓ 37% paroksetiini C _{max} ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C _{min} ↓ 49% sertraliini C _{max} ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↓ 6% #darunaviiri C _{max} ↔ Vastupidi PREZISTA/ritonaviiri andmetele võib PREZISTA/kobitsistaat suurendada nende antidepressantide plasmakontsentratsioone (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine). Võimendatud PREZISTA ja nende antidepressantide samaaegne kasutamine võib suurendada antidepressantide kontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Kui antidepressante manustatakse koos võimendatud PREZISTA'ga, on soovitatavaks lähenemisviisiks antidepressantide annuse tiitrimine, mis põhineb antidepressandile reageerimise kliinilisel hindamisel. Lisaks tuleb patsientidel, kes saavad nende antidepressantide stabiilset annust ja kes alustavad ravi võimendatud PREZISTA'ga, jälgida reageerimist antidepressantidele. Kui võimendatud PREZISTA't manustatakse koos nende antidepressantidega, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalik võib olla antidepressandi annuse kohandamine.
DIABEEDIVASTASED RAVIMID		
Metformiin	Ei ole uuritud. Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab koos kobitsistaadiga manustatud PREZISTA tõenäoliselt metformiini plasmakontsentratsioone. (MATE1 inhibeerimine)	Patsientide puhul, kes võtavad PREZISTA't koos kobitsistaadiga, on soovitatav hoolikas jälgimine ja metformiini annuse kohandamine (ei kehti, kui PREZISTA't manustatakse koos ritonaviiriga).
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga on vastunäidustatud.

SEENEVASTASED RAVIMID		
Vorikonasool	Ei ole uuritud. Ritonaviir võib vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon) Vorikonasooli kontsentratsioonid võivad suureneda või väheneda, kui seda manustatakse koos PREZISTA ja kobitsistaadiga (CYP450 ensüümide inhibeerimine).	Vorikonasooli ei tohi kombineerida võimendatud PREZISTA'ga, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhte hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.
Flukonasool Isavukonasool Itrakonasool Posakonasool Klotrimasool	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA võib suurendada seenevastaste ravimite plasmakontsentratsioone ja posakonasool, isavukonasool, itrakonasool või flukonasool võivad suurendada darunaviiri kontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine) Ei ole uuritud. Klotrimasooli samaaegsel süsteemsel manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga võib suureneda darunaviiri ja/või klotrimasooli kontsentratsioon plasmas. darunaviiri AUC_{24h} ↑ 33% (populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel)	Vajalik on ettevaatus ja kliiniline jälgimine. Kui koos manustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini samaaegne kasutamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib suurendada kolhitsiini ekspositsiooni. (CYP3A ja/või P-gp inhibitsioon)	Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi võimendatud PREZISTA'ga, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiinravi. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele on kolhitsiini ja võimendatud PREZISTA kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/lumefantriin 80/480 mg, 6 annust ravi alustamisel, 8, 24, 36, 48, ja 60 tunni järel	artemeeter AUC ↓ 16% artemeeter C _{min} ↔ artemeeter C _{max} ↓ 18% dihüdroartemesiniin AUC ↓ 18% dihüdroartemesiniin C _{min} ↔ dihüdroartemesiniin C _{max} ↓ 18% lumefantriin AUC ↑ 175% lumefantriin C _{min} ↑ 126% lumefantriin C _{max} ↑ 65% darunaviir AUC ↔ darunaviir C _{min} ↓ 13% darunaviir C _{max} ↔	Võimendatud PREZISTA kombinatsiooni artemeetri/lumefantriiniga võib kasutada ilma annust kohandamata; sellest hoolimata tuleb lumefantriini ekspositsiooni suurenemise tõttu kombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Ei ole uuritud. Rifapentiin ja rifampitsiin on tugevad CYP3A indutseerijad ja on näidatud, et see põhjustab teiste proteaasi inhibiitorite kontsentratsiooni järsku langust, mille tulemuseks võib olla viroloogilise ravivastuse puudumine ja resistentsuse teke (CYP450 ensüümide induktsioon). Püüdes vähenenud ekspositsiooni suurendada, tõstes teiste koos väikese annuse ritonaviiriga manustatavate proteaasi inhibiitorite annust, täheldati rifampitsiiniga maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifapentiini ja võimendatud PREZISTA kombinatsioon ei ole soovitatav. Rifampitsiini kombinatsioon võimendatud PREZISTA'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifabutiin 150 mg üks kord ülepäeviti	rifabutiini AUC^{**} ↑ 55% rifabutiini C_{min}^{**} ↑ ND rifabutiini C_{max}^{**} ↔ darunaviiri AUC ↑ 53% darunaviiri C_{min} ↑ 68% darunaviiri C_{max} ↑ 39% ^{**} rifabutiini aktiivsete ühendite summa (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit) Koostoitmete uuringus näidati rifabutiini võrreldavat ööpäevast süsteemset ekspositsiooni manustamisel 300 mg üks kord ööpäevas eraldi ning 150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti kombinatsioonis PREZISTA/ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas), kusjuures ööpäevane ekspositsioon aktiivse metaboliidi 25-<i>O</i>-desatsetüülrifabutiini suhtes suurenes ligikaudu 10 korda. Lisaks sellele suurenes rifabutiini aktiivsete ühendite (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit) summaarne AUC 1,6 korda, samas C_{max} säilitas võrreldava taseme. Võrdlevad andmed üks kord ööpäevas võetava 150 mg referentsannusega puuduvad. (Rifabutiin on CYP3A indutseerija ja substraat.) Rifabutiini (150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti) manustamisel koos PREZISTA ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiriga täheldati darunaviiri süsteemse ekspositsiooni suurenemist.	PREZISTA ja ritonaviiri kombinatsioonravi saavatel patsientidel on õigustatud tavapärase 300 mg ööpäevase rifabutiini annuse vähendamine 75% (s.o 150 mg rifabutiini üks kord ööpäevas ülepäeviti) ja kõrgendatud jälgimine rifabutiini põhjustatud kõrvaltoimete osas. Ohutuslaste probleemide korral tuleb kaaluda rifabutiini annustamisintervalli täiendavat pikendamist ja/või rifabutiini kontsentratsiooni jälgimist. HIV-nakkusega patsientide korral tuleb nõuetekohaseks tuberkuloosiraviks järgida vastavat ravijuhist. PREZISTA/ritonaviiri ohutusprofiili põhjal ei õigusta rifabutiini juuresolekul esinev darunaviiri suurenenud ekspositsioon PREZISTA/ritonaviiri annuse kohandamist. Farmakokineetilise modelleerimise alusel on selline annuse 75% vähendamine rakendatav ka patsientidele, kes saavad rifabutiini teistsugustes annustes kui 300 mg ööpäevas. PREZISTA ja kobitsistaadi kombinatsiooni manustamine koos rifabutiiniga ei ole soovitatav.

ANTINEOPLASTILISED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin Everoliimus Irinotekaan	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab võimendatud PREZISTA nende antineoplastiliste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende ravimite kontsentratsioonid võivad võimendatud PREZISTA'ga samaaegsel manustamisel suurened ja põhjustada nende ravimitega seotud kõrvaltoimete esinemise sagenemist. Kombineerides ühte nendest antineoplastilistest ravimitest võimendatud PREZISTA'ga, on vajalik ettevaatus. Samaaegne everoliimuse või irinotekaani ja võimendatud PREZISTA kasutamine ei ole soovitatav.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Kvetiapiin	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine).	Võimendatud PREZISTA ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest kvetiapiiniga seotud toksiline toime võib tugevneda. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani (vt lõik 4.3).
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin Lurasidoon Pimosiid Sertindool	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA'ga samaaegsel manustamisel võib olla vajalik nende ravimite annuse vähendamine. Võimendatud PREZISTA ja lurasidooni, pimosiidi või sertindooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
β-BLOKAATORID		
Karvedilool Metoprolol Timolool	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab võimendatud PREZISTA nende β-blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA ja β-blokaatorite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb β-blokaatorite annuse vähendamist.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. Võimendatud PREZISTA võib suurendada kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga on soovitatav kliiniline jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.

KORTIKOSTEROIDID		
Peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeritavad kortikosteroidid (sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	Flutikasoon: kliinilises uuringus, milles tervetele isikutele manustati 7 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg ritonaviiri kapsleid koos 50 µg intranasaalselt manustatud flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas), suurenes oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% CI 82%...89%). Flutikasooni inhaleerimisel on oodata tugevamat toimet. Patsientidel, kes on kasutanud ritonaviiri koos inhaleeritud või intranasaalselt manustatud flutikasooniga, on teatatud kortikosteroidide süsteemsetest toimetest, sealhulgas Cushingi sündroomist ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Flutikasooni suure süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri kontsentratsioonile plasmas ei ole teada. Teised kortikosteroidid: koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioonid võivad koos võimendatud PREZISTA'ga manustades suurened, põhjustades seerumi kortisoolikontsentratsiooni vähenemise.	Võimendatud PREZISTA ja CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroidide (kõik manustamisteed) samaaegne manustamine võib suurendada süsteemsete kortikosteroidide toimete tekkeriski (sealhulgas Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine). Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riske. Sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise korral tuleb kaaluda teiste, vähem CYP3A metabolismist sõltuvate kortikosteroidide, näiteks beklometasooni manustamist.
Deksametasoon (süsteemne)	Ei ole uuritud. Deksametasoon võib vähendada darunaviiri sisaldust plasmas. (CYP3A induktsioon)	Süsteemselt manustatavat deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse kombinatsioonis võimendatud PREZISTA'ga.
ENDOTELIAALSETE REPTSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani samaaegne kasutamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib suurendada bosentaani sisaldust plasmas. Eeldatavalt vähendab bosentaan darunaviiri ja/või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone (CYP3A induktsioon)	Samaaegsel manustamisel PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga tuleb jälgida patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes. PREZISTA ja kobitsistaadi manustamine koos bosentaaniga ei ole soovitatav.
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIID VIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A proteaasi inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Võimendatud PREZISTA võib suurendada grasopreviiri ekspositsiooni (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine).	Samaaegne võimendatud PREZISTA ja elbasviiri/grasopreviiri kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud PREZISTA suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni. (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/3 inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.

TAIMSED RAVIMID		
Naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Naistepuna ürt vähendab eeldatavasti darunaviiri või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone. (CYP450 induksioon)	Võimendatud PREZISTA't ei tohi kasutada samaaegselt naistepuna ürti (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate preparaatidega (vt lõik 4.3). Kui patsient juba võtab naistepuna ürte, tuleb selle kasutamine lõpetada ja võimalusel kontrollida viiruse taset. Darunaviiri ekspositsioon (ning ka ritonaviiri ekspositsioon) võib naistepuna ürde kasutamise lõpetamisel suurened. Indutseeriv toime võib püsida kuni vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna ürde kasutamise lõpetamist.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Ei ole uuritud. Lovastatiini ja simvastatiini sisaldus plasmas suureneb eeldatavasti märgatavalt, kui neid manustatakse koos võimendatud PREZISTA'ga. (CYP3A inhibeerimine)	Lovastatiini või simvastatiini suurenenud sisaldus plasmas võib põhjustada müopaatiat, sealhulgas rabdomüolüüsi. Võimendatud PREZISTA samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	atorvastatiini 3...4-kordne AUC ↑ atorvastatiini $\approx 5,5$...10-kordne C_{min} ↑ atorvastatiini ≈ 2 -kordne C_{max} ↑ #darunaviir/ritonaviir atorvastatiini AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatiini C_{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatiini C_{min} ND ^Ω ^Ω darunaviiri/kobitsistaadiga 800/150 mg	Kui soovitakse atorvastatiini manustada koos võimendatud PREZISTA'ga, on soovitatav alustada atorvastatiini annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Atorvastatiini annust võib vastavalt kliinilisele ravivastusele järk-järgult suurendada.
Pravastatiin 40 mg üksikannus	pravastatiini AUC ↑ 81% [¶] pravastatiini C_{min} ND pravastatiini C_{max} ↑ 63% [¶] piiratud arvul isikutel täheldati kuni viiekordset suurenemist	Kui on vajalik pravastatiini ja võimendatud PREZISTA manustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
Rosuvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	rosuvastatiini AUC ↑ 48% rosuvastatiini C_{max} ↑ 144% darunaviiri/ritonaviiri avaldatud andmete põhjal rosuvastatiini AUC ↑ 93% [§] rosuvastatiini C_{max} ↑ 277% [§] rosuvastatiini C_{min} ND [§] [§] darunaviiri/kobitsistaadiga 800/150 mg	Kui on vajalik rosuvastatiini ja võimendatud PREZISTA ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseima võimaliku rosuvastatiini annusega ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise toime saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
TEISED LIPIIDE MODIFITSEERIVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste arvestuste järgi võib oodata, et võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine suurendab lomitapiidi kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Ranitidiin 150 mg kaks korda ööpäevas	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud PREZISTA't võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annust kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus Everoliimus	Ei ole uuritud. Manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga suureneb nende immuunsupressantide ekspositsioon. (CYP3A inhibitsioon)	Koos manustamisel peab jälgima immunosupressiivse aine kontsentratsiooni plasmas. Võimendatud PREZISTA ja everoliimuse samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
INHALEERITAVAD BEEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Ei ole uuritud. Salmeterooli samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada salmeterooli sisaldust plasmas.	Salmeterooli kasutamine koos võimendatud PREZISTA'ga ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenemine, südamepekslemine ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID / OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Metadoon individuaalne annus vahemikus 55 mg kuni 150 mg üks kord ööpäevas	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 15% R(-) metadooni C _{max} ↓ 24% Vastupidi võib PREZISTA/kobitsistaat suurendada metadooni plasmakontsentratsioone (vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõte)	Võimendatud PREZISTA'ga koos manustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski võib pikemaajalisel samaaegsel kasutamisel olla vajalik metadooni annuse kohandamine. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine, kuna mõnedel patsientidel võib osutuda vajalikuks säilitusravi kohandamine.
Buprenorfiin/naloksoon 8/2 mg...16/4 mg üks kord ööpäevas	buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↑ 46% norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71% norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36% naloksooni AUC ↔ naloksooni C _{min} ND naloksooni C _{max} ↔	Norbuprenorfiini farmakokineetiliste parameetrite suurenemise kliiniline tähtsus ei ole tõestatud. Buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik, kui manustatakse koos võimendatud PREZISTA'ga, kuid soovitatav on hoolikas kliiniline jälgimine opiaadi toksilisuse nähtude suhtes.
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste arvestuste põhjal võib võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine suurendada nende analgeetikumide kontsentratsioone plasmas. (CYP2DC ja/või CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud PREZISTA samaaegsel manustamisel nende analgeetikumidega on soovitatav kliiniline jälgimine.

ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon Etünnüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas) Etünnüülöstradiool Noretindroon 35 µg/1 mg üks kord ööpäevas	drospirenooni AUC ↑ 58%[€] drospirenooni C_{min} ND[€] drospirenooni C_{max} ↑ 15%[€] etünnüülöstradiooli AUC ↓ 30%[€] etünnüülöstradiooli C_{min} ND[€] etünnüülöstradiooli C_{max} ↓ 14%[€] [€] koos darunaviiri/kobitsistaadiga etünnüülöstradiooli AUC ↓ 44%^β etünnüülöstradiooli C_{min} ↓ 62%^β etünnüülöstradiooli C_{max} ↓ 32%^β noretindrooni AUC ↓ 14%^β noretindrooni C_{min} ↓ 30%^β noretindrooni C_{max} ↔^β ^β koos darunaviiri/ritonaviiriga	PREZISTA samaaegsel manustamisel koos drospirenooni sisaldava ravimpreparaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine hüperkaleemia võimaluse tõttu. Östrogeenipõhiste kontratseptiivide manustamisel koos võimendatud PREZISTA'ga on soovitatav kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusravi eesmärgil, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeendefitsiidi nähtude suhtes.
OPIOIDIDE ANTAGONIST		
Naloksegool	Ei ole uuritud.	Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos naloksegooliga on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAAS, TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäirete raviks Avanafiil Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Koostoitmete uuringus[#] täheldati sildenafili võrreldavat süsteemset ekspositsiooni 100 mg sildenafili ühekordsel manustamisel eraldi ja 25 mg sildenafili ühekordsel manustamisel koos PREZISTA ja väikese annuse ritonaviiriga.	Avanafiili ja võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Erektsioonihäirete puhul peab olema ettevaatlik, kui PDE-5 inhibiitoreid manustatakse samaaegselt koos võimendatud PREZISTA'ga. Kui on näidustatud võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos sildenafili, vardenafiili või tadalafiliga, on soovitatav sildenafili ühekordne annus, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardenafiili ühekordne annus, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafilü ühekordne annus, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul.
Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks Sildenafil Tadalafil	Ei ole uuritud. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul võib sildenafili või tadalafilü samaaegne manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga suurendada sildenafili või tadalafilü kontsentratsiooni plasmas. (CYP3A inhibitsioon)	Sildenafilü ohutut ja efektiivset annust manustamiseks koos võimendatud PREZISTA'ga ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul kindlaks tehtud. Esineb suurem võimalus sildenafili kõrvaltoimete (sh nägemishäirete, hüpotensiooni, pikenenud erektsiooni ja minestuse) tekkeks. Seetõttu on sildenafilü samaaegne manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul ei ole soovitatav manustada tadalafilü samaaegselt võimendatud PREZISTA'ga.

PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud PREZISTA't võib manustada koos prootonpumba inhibiitoritega ilma annust kohandamata.
RAHUSTID/UINUTID		
Buspiroon Kloorasepaat Diasepaam Estasolaam Flurasepaam Midasolaam (parenteraalne) Zolpideem	Ei ole uuritud. Rahustid/uinutid metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A kaudu. Manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib põhjustada nende ravimite kontsentratsiooni olulist suurenemist. Midasolaami parenteraalne manustamine koos võimendatud PREZISTA'ga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni olulist suurenemist. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami plasmasisalduse suurenemisele.	Võimendatud PREZISTA ja nende rahustite/uinutite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine ning kaaluda tuleb rahustite/uinutite väiksema annuse kasutamist. Võimendatud PREZISTA manustamine koos parenteraalse midasolaamiga peab toimuma intensiivraviosakonnas või sarnastes tingimustes, mis tagab hoolika kliinilise jälgimise ja asjakohase meditsiinilise abi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti juhul, kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus. Võimendatud PREZISTA manustamine triasolaami või suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Midasolaam (suukaudne) Triasolaam		
ENNEAEGSE EJAKULATSIOONI RAVI		
Dapoksetiin	Ei ole uuritud.	Võimendatud PREZISTA samaaegne manustamine koos dapoksetiiniga on vastunäidustatud.
UROOOGILISED RAVIMID		
Fesoterodiin Solifenatsiin	Ei ole uuritud.	Kasutada ettevaatusega. Jälgida fesoterodiini või solifenatsiini kõrvaltoimete suhtes, vajalik võib olla vähendada fesoterodiini või solifenatsiini annust.

Uuringud on läbi viidud soovitatavast annusest väiksemate darunaviiri annustega või erineva annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2 „Annustamine“).

† PREZISTA ja 100 mg ritonaviiri efektiivsust ja ohutust samaaegsel kasutamisel teiste PI-ga (nt (fos)amprenaviir ja tipranaviir) ei ole HIV patsientidel kindlaks tehtud. Vastavalt praegustele ravijuhenditele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldiselt soovitatav.

‡ Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Üldreeglina, kui otsustatakse kasutada retroviirusvastaseid ravimeid rasedate HIV nakkuse raviks ja seega vastsündinule HIV vertikaalse ülekanderiski vähendamiseks, tuleb arvesse võtta nii loomuringute andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel naistel.

Darunaviiri kasutamise kohta rasedatel toimest rasedusele ei ole piisavalt hästi kontrollitud uuringute andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitamisele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

PREZISTA't koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikud riskid.

Ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni (vt lõik 5.2); see võib olla seotud suurenenud riskiga ravi ebaõnnestumiseks ja suurenenud riskiga HIV lapsele ülekandumiseks. Raseduse ajal ei tohi alustada ravi PREZISTA/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal PREZISTA/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas darunaviir eritub rinnapiima. Rottidega läbi viidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning kõrgetes kontsentratsioonides (1000 mg/kg ööpäevas) ka toksilisust järglastele.

Võimaliku kõrvaltoimete tekke ohu tõttu rinnapiimaga toidetavatel imikutel tuleb naisi juhendada, et nad ei toidaks ravi ajal PREZISTA'ga last rinnapiimaga.

Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, soovitatakse, et HIV-ga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Puuduvad andmed darunaviiri mõjust viljakusele inimestel. Rottidel ei avaldanud darunaviiri ravi mõju paaritumisele või viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri kombinatsioon ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Samas on mõnedel PREZISTA't ja kobitsistaadi või väikest annust ritonaviiri sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel kirjeldatud peeringlust ning seda tuleb silmas pidada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilise arendusprogrammi (n = 2613 ravi saanud isikut, kellel alustati PREZISTA'ga/ritonaviiriga ravi annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas) jooksul esines 51,3% uuritavatest vähemalt üks kõrvaltoime. Üldine keskmine ravi kestus uuritavatel oli 95,3 nädalat. Kõige sagedasemateks kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadetenähtude teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus, iiveldus, lööve, peavalu ja oksendamine. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid äge neerupuudulikkus, müokardiinfarkt, immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, trombotsütopeenia, osteonekroos, kõhulahtisus, hepatiit ja pürektsia.

96. uuringunädalal tehtud analüüsides olid ohutusprofiilid sarnased nii PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas manustamisel varem ravi mittesaanud uuritavate jaoks kui ka PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel varem ravi saanud uuritavate jaoks, välja arvatud iivelduse osas, mida esines sagedamini varem ravi mittesaanud isikutel. See oli kerge intensiivsusega iiveldus. 192. uuringunädalal tehtud analüüsides ei täheldatud mingeid uusi ohutuslaseid leide varem ravi mittesaanud isikutel, kelle ravikuuri keskmiseks kestuseks oli 162,5 nädalat, mille jooksul nad said PREZISTA't/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas.

III faasi darunaviiri/kobitsistaadi kliinilises uuringus GS-US-216-130 (n = 313 varem ravi mittesaanud ja varem ravi saanud isikut) koges 66,5% isikutest vähemalt ühte kõrvaltoimet. Keskmine ravi kestus oli 58,4 nädalat. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus (28%), iiveldus (23%) ja lööve (16%). Rasked kõrvaltoimed on suhkurtõbi, (ravim) ülitundlikkus, immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, lööve ja oksendamine.

Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kliinilistes uuringutes ja turustusjärgselt darunaviiri/ritonaviiriga teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
aeg-ajalt	<i>herpes simplex</i>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, leukopeenia
harv	suurenenud eosinofiilide arv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, ülitundlikkus (ravimi suhtes)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	hüpotüreoidism, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine veres
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
sage	<i>diabetes mellitus</i> , hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia
aeg-ajalt	podagra, anoreksia, söögiisu vähenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, hüperglükeemia, insuliinresistentsus, kõrge tihedusega lipoproteiini taseme vähenemine, söögiisu suurenemine, polüdipsia, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	insomnia
aeg-ajalt	depressioon, desorientatsioon, rahutus, unehäired, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, libiido vähenemine
harv	segasusseisund, meeleolu muutused, rahutus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
sage	peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus
aeg-ajalt	letargia, paresteesia, hüpoesteesia, düsgeusia, tähelepanuhäire, mälukahjustus, somnolentsus
harv	sünkoop, konvulsioon, ageusia, unefaasi rütmihäired
<i>Silma kahjustused</i>	
aeg-ajalt	konjunktivi hüperemia, kuivsilmsus
harv	nägemishäire
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
aeg-ajalt	vertiigo

<i>Südame häired</i>	
aeg-ajalt	müokardiinfarkt, stenokardia, QT-intervalli pikenemine, tahhükardia
harv	äge müokardiinfarkt, siinusbradükardia, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
aeg-ajalt	hüpertensioon, punetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
aeg-ajalt	düspnoe, köha, epistaksis, kurguärritus
harv	rinorröa
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus
sage	oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, amülaasi taseme suurenemine veres, düspepsia, pingetunne kõhus, kõhupuhitus
aeg-ajalt	pankreatiit, gastriit, gastroösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, lipaaside sisalduse suurenemine, röhitsused, oraalne düsesteesia
harv	stomatiit, hematemees, keiliit, huulte kuivus, keelekatt
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine*
aeg-ajalt	hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, maksa steatoos, hepatomegalia, transaminaaside sisalduse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve), sügelus
aeg-ajalt	angioödeem, üldine lööve, allergiline dermatiit, urtikaaria, ekseem, erüteem, hüperhüdroos, öine higistamine, alopeetsia, akne, nahakuivus, küünte pigmenteerumine
harv	DRESS, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, dermatiit, seborroiline dermatiit, naha lesioon, kserodermia
teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
aeg-ajalt	müalgia, osteonekroos, lihasspasmid, lihasnõrkus, artralgia, valu jäsemetes, osteoporoos, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres
harv	skeletilihaste jäikus, artriit, liigeste jäikus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukivitõbi, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, proteinuuria, bilirubinuuria, düsuuria, noktuuria, pollakisuuria
harv	kreatiniini kliirensi vähenemine
harv	kristallnefroopia [§]
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	erektsioonihäired, gūnekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	asteenia, väsimus
aeg-ajalt	pürektsia, valu rinnus, perifeerne turse, haiglane olek, kuumatunne, ärritatus, valu
harv	külmavärinad, ebanormaalne tunne, kseroos

[§] Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „3 reegli“ alusel.

Darunaviiri/kobitsistaadiga teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
sage	ülitundlikkus (ravimi suhtes)
aeg-ajalt	immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
sage	anoreksia, suhkurdiabeet, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	ebanormaalsed unenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
väga sage	peavalu
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus, iiveldus
sage	oksendamine, kõhuvalu, pingetunne kõhus, düspepsia, kõhupuhitus, kõhunäärme ensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	äge pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	maksaensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit*, tsütolüütiline hepatiit*

<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
väga sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve, generaliseerunud lööve ning allergiline dermatiit)
sage	angioödeem, sügelus, urtikaaria
harv	ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, Stevensi-Johnsoni sündroom*
teadmata	toksiline epidermaalnekroolüüs*, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos*
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
sage	müalgia
aeg-ajalt	osteonekroos*
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
harv	kristallnefroopia*§
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	günekomastia*
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	väsimus
aeg-ajalt	asteenia
<i>Uuringud</i>	
sage	kreatiniinisalduse suurenemine veres

* Nendest kõrvaltoimetest ei ole teatatud darunaviiri/kobitsistaadi kliinilistes uuringutes, kuid neid on täheldatud ravi ajal darunaviiri/ritonaviiriga ja nende teket võib eeldada ka darunaviiri/kobitsistaadiga.

§ Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „3 reegli“ alusel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

Kliinilistes uuringutes oli lööve enamasti kerge kuni mõõdukas, esinedes tihti esimese nelja ravinädala jooksul ja lahenedes ravi jätkumisel. Raske nahareaktsiooni juhtude kohta vt hoiatust lõigus 4.4. Üherühmalises uuringus, milles uuriti 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi samaaegset manustamist üks kord ööpäevas koos teiste retroviirusvastaste ainete, katkestas 2,2% patsientidest ravi lööbe tõttu.

Raltegraviiri kliinilise arendusprogrammi käigus täheldati kliinilistes uuringutes varem ravi saanud patsientidel vaatamata põhjuslikule seosele löövet sagedamini PREZISTA't /ritonaviiri+ raltegraviiri sisaldavate raviskeemide korral võrreldes nendega, mis sisaldasid ainult PREZISTA't/ritonaviiri ilma raltegraviirita või ainult raltegraviiri ilma PREZISTA/ritonaviirita. Uurijate poolt ravimist tingituks hinnatud lööbed esinesid sarnase sagedusega. Ekspositsioonile kohandatud (igasuguse põhjusega) lööbe esinemissagedus oli vastavalt 10,9, 4,2 ja 3,8 iga 100 patsiendiaasta (PA) kohta; ravimiga seotud lööbe korral oli see vastavalt 2,4, 1,1 ja 2,3 iga 100 PA kohta. Kliinilistes uuringutes täheldatud lööbed olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja need ei põhjustanud ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lihaste ja luustiku kahjustused

Proteaasi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemist, müalgia, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui neid kombineeritakse NRTI-dega.

On teatatud osteonekroosi juhtudest, seda eeskätt vastavate riskifaktoritega, kaugelearenenud HIV haigusega või pikka aega retroviirusvastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Selle kõrvaltoime esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Veritsus hemofiiliaga patsientidel

On teateid spontaansete veritsuste sagenemisest proteaasi inhibiitoreid kasutavatel hemofiiliat põdevatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koos ritonaviiriga manustatava PREZISTA ohutuse hindamine lastel põhineb kolme II faasi uuringu 48-nädalasel ohutuseandmete analüüsil. Hinnati järgmisi laste rühmi (vt lõik 5.1):

- 80 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 6...17-aastast ja vähemalt 20 kg kehakaaluga last, kes said PREZISTA tablette koos väikese annuse ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 21 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 3...< 6-aastast ja 10...< 20 kg kehakaaluga last (16 osalejat kehakaaluga 15...< 20 kg), kes said PREZISTA suukaudset suspensiooni koos väikese annuse ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 12 RVR-i varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga last vanuses 12...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes said PREZISTA tablette koos väikese annuse ritonaviiriga üks kord ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainetega (vt lõik 5.1).

Üldiselt oli ohutusprofiil neil lastel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga.

Koos kobitsistaadiga manustatava PREZISTA ohutuse hindamine lastel hõlmas 12...< 18-aastaseid noorukeid kehakaaluga vähemalt 40 kg, keda hinnati kliinilises uuringus GS-US-216-0128 (varem ravi saanud, viroloogilise supressiooniga, N = 7). Selle noorukitel läbi viidud uuringu ohutusanalüüs ei tuvastanud uusi ohutusalseid probleeme lisaks darunaviiri ja kobitsistaadi teadaolevale ohutusprofiilile täiskasvanutel.

Muud patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

PREZISTA't ja sellega koos manustatavat ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kasutanud 1968 eelnevalt ravitud patsiendi hulgas oli C- või B-hepatiiti nakatunuid 236. Hepatiiti nakatunud patsientide puhul oli maksa transaminaaside tõus ravi käigus tõenäolisem kui neil, kes ei põdenud kroonilist viirushepatiiti (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägedast PREZISTA ja koos sellega manustatava kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiri üleannustamisest inimestel on andmed piiratud. Tervetele vabatahtlikele on manustatud ühekordseid kuni 3200 mg darunaviiri suukaudse lahuse annuseid eraldi ja kuni 1600 mg darunaviiri annuseid tablettide kujul kombinatsioonis ritonaviiriga ilma, et oleks ilmnenu ebasoodsaid toimeid.

PREZISTA üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. PREZISTA üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Kuna darunaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist suure tõenäosusega abi toimeaine organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE10.

Toimemehhanism

Darunaviir on HIV-1 proteaasi dimerisatsiooni ja katalüütilise aktiivsuse inhibiitor (K_D $4,5 \times 10^{-12}M$). Ta inhibeerib selektiivselt HIV poolt kodeeritud Gag-Pol polüproteiinide lõhustumist viirusega infitseeritud rakkudes, hoides seeläbi ära küpsete infektsioossete viiruspartiklite moodustumise.

Viirusvastane toime *in vitro*

Darunaviiril on aktiivsus HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliselt isoleeritud tüvede ning HIV-2 laboratoorsete tüvede vastu akuutselt infitseeritud T-rakuliinides, inimese perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja inimese monotsüütides/makrofaagides; keskmised EC_{50} väärtused jäävad vahemikku 1,2 kuni 8,5 nM (0,7 kuni 5,0 ng/ml). Darunaviiril on *in vitro* viirusvastane toime paljude HIV-1 grupi M (A, B, C, D, E, F, G) ja grupi O primaarsete isolaatide vastu; EC_{50} väärtused jäävad vahemikku $< 0,1$ kuni 4,3 nM.

Need EC_{50} väärtused on tunduvalt väiksemad 50% tsellulaarse toksilisuse kontsentratsioonist vahemikus 87 μM kuni $> 100 \mu M$.

Resistentsus

Darunaviirresistentse viiruse *in vitro* selektsioon *wild type* HIV-1-st oli pikaajaline (> 3 aastat). Selekteerunud viirused ei olnud võimelised paljunema darunaviiri 400 nM ületavate kontsentratsioonide juures. Nendes tingimustes selekteerunud ja darunaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega (vahemik: 23...50 korda) viiruste puhul esines proteaasi geenis 2...4 aminohappe asendust. Valikuuringus ei saa tekkivate viiruste vähenenud tundlikkust darunaviiri suhtes selgitada nende proteaasimutatsioonide tekkimisega.

RVR-i varem saanud patsientide kliiniliste uuringute andmed (uuringu *TITAN* ja *POWER* 1, 2 ja 3 ning *DUET* 1 ja 2 uuringute koondanalüüs) näitas, et viroloogiline ravivastus PREZISTA manustamisel koos väikese annuse ritonaviiriga vähenes, kui ravieelselt esines 3 või enam RAM-i (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L või M, T74P, L76V, I84V ja L89V) või kui need mutatsioonid kujunesid ravi jooksul.

Ravieelse darunaviiri EC_{50} suurenevat muutust kordades (FC) seostati viroloogilise vastuse vähenemisega. Alumise ja ülemise kliinilise piirväärtusena määratleti 10 ja 40. Isolaadid ravieelse FC väärtusega ≤ 10 on tundlikud; isolaadid FC väärtusega > 10 kuni 40 on vähenenud tundlikkusega; isolaadid FC väärtusega > 40 on resistentsed (vt „Kliinilised tulemused“).

Viirused, mis isoleeriti patsientidelt, kellel PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi tulemuseks oli tagasilöögina viroloogiline ebaõnnestumine, ja mis olid ravieelselt tundlikud tipranaviiri suhtes, jäid enamikel juhtudel tipranaviiri suhtes tundlikuks ka pärast ravi.

Resistentse HIV viiruse kujunemise väikseimat kiirust täheldati varem RVR-i mitte saanud patsientidel, keda raviti esmakordselt darunaviiri ja muu RVR kombinatsiooniga.

Allolevas tabelis on näidatud HIV-1 proteaasi mutatsioonide arenemine ja tundlikkuse kadu PI-de suhtes viroloogilise ebaõnnestumise puhul tulemusnäitaja korral uuringutes *ARTEMIS*, *ODIN* ja *TITAN*.

	ARTEMIS 192. nädal	ODIN 48. nädal		TITAN 48. nädal
	PREZISTA ^a /ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	PREZISTA ^a /ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 294	PREZISTA ^a /ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 296	PREZISTA ^a /ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 298
Viroloogiliste ebaõnnestumiste koguarv ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Tagasilöögina	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Varasema supressioonita isikud	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja genotüübid, tekkinud mutatsioonid ^b tulemusnäitajana, n/N				
Primaarsed (peamised) PI mutatsioonid	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM-id	4/43	7/60	4/42	10/28
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja fenotüübid, mis näitasid tundlikkuse kadu PI-de suhtes tulemusnäitajana, võrreldes ravieelsega, n/N				
PI				
darunaviir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviir	0/39	1/58	0/40	0/22
atasanaviir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR mitte-VF tsenseeritud algoritm HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml alusel, välja arvatud uuringus *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 koopiat/ml)

^b IAS-USA loetelud

Vähesel määral täheldati HIV-1 viiruse resistentsuse teket RVR-i varem mittesaanud patsientidel, keda raviti esmakordselt darunaviiri/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos teiste RVR-idega, ja varem RVR-i saanud patsientidel, kellel ei esinenud darunaviiri RAM-e ja kes said darunaviiri/kobitsistaadi kombinatsiooni teiste RVR-idega. Alljärgnev tabel näitab HIV-1 proteaasi mutatsioonide teket ja resistentsust PI-de suhtes viroloogilistel ebaõnnestujatel uuringu GS-US-216-130 lõpus.

	GS-US-216-130 48. nädal	
	Varem ravi mittesaanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 295	Varem ravi saanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 18
Viroloogiliselt ebaõnnestunud isikute arv ^a ja mutatsioonide tekkimisega genotüübi andmed ^b uuringu lõpus, n/N		
Esmased (peamised) PI mutatsioonid	0/8	1/7
PI RAM-id	2/8	1/7
Viroloogiliselt ebaõnnestunud isikute arv ^a ja PI-de suhtes resistentsust näitava fenotüübi andmed ^c , n/N		
HIV PI		
darunaviir	0/8	0/7
amprenaviir	0/8	0/7
atasanaviir	0/8	0/7
indinaviir	0/8	0/7
lopinaviir	0/8	0/7

sakvinaaviir	0/8	0/7
tipranaaviir	0/8	0/7

- ^a Viroloogiline ebaõnnestumine on defineeritud kui mitte kunagi allasurutud: kinnitatud HIV-1 RNA < 1 log₁₀ vähenemine algtasemest ja ≥ 50 koopiat/ml 8. nädalaks; tagasilööök: HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml millele järgneb kinnitatud HIV-1 RNA ≥ 400 koopiat/ml või kinnitatud > 1 log₁₀ HIV-1 RNA suurenemine nadiirist; katkestamised HIV-1 RNA ≥ 400 koopiat/ml viimasel külastusel
- ^b IAS-USA nimekirjad
- ^c GS-US216-130 ei olnud algtaseme fenotüüp kättesaadav.

Ristuv resistentsus

Darunaviiri FC oli väiksem kui 10 90%-l kliinilistest isolaatidest (n = 3309), mis on resistentsed amprenaviiri, atasanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakvinaaviiri ja/või tipranaaviiri suhtes, mis näitab, et enamike PI-de suhtes resistentsed viirused on jätkuvalt tundlikud darunaviiri suhtes.

ARTEMIS-uuringus ilmnenud viroloogiliste ebaõnnestumiste puhul ei täheldatud ühtegi ristresistentsuse juhtu teiste proteaasiinhibiitoritega. Uuringus GS-US-216-130 ei täheldatud viroloogilistel ebaõnnestujatel ristuvat resistentsust teiste HIV PI-dega.

Kliinilised tulemused

Kobitsistaadi farmakokineetilist võimendusvõimet darunaviirile hinnati I faasi uuringus tervetel vabatahtlikel, kellele manustati 800 mg darunaviiri kas koos 150 mg kobitsistaadiga või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Darunaviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid olid võrreldavad nii võimendatud kobitsistaadi kui ka ritonaviiriga. Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Täiskasvanud patsiendid

800 mg darunaviiri üks kord ööpäevas ja koos sellega manustatava 150 mg kobitsistaadi üks kord ööpäevas raviskeemi efektiivsus varem retroviirusvastast ravi mittesaanud ja ravi varem saanud patsientidel

GS-US-216-130 on üherühmaline avatud III faasi uuring, milles hinnatakse darunaviiri ja sellega koos manustatava kobitsistaadi farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust 313-l HIV-i nakkusega täiskasvanud patsiendil (295 varem ravi mittesaanud patsienti ja 18 varem ravi saanud patsienti). Need patsiendid said 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi üks kord ööpäevas koos uurija valitud foonravi raviskeemiga, mis sisaldas kahte aktiivset NRT-d.

Sellesse uuringusse kaasatud HIV-1 nakkusega patsientidel ei esinenud genotüübi sõeluuringus darunaviiri RAM-e ja plasmas oli HIV-1 RNA ≥ 1000 koopiat/ml. Alljärgnev tabel näitab uuringu GS-US-216-130 48. nädala efektiivsuse andmete analüüsi:

	GS-US-216-130		
48. nädala tulemused	Varem ravi mittesaanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 295	Varem ravi saanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 18	Kõik isikud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
keskmine HIV-1 RNA log muutus algtasemest (log ₁₀ koopiat/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algtasemest ^b	+174	+102	+170

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

^b Viimati tehtud läbivaatuse arvestuslik väärtus

800 mg PREZISTA üks kord ööpäevas ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas efektiivsus varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel

Tõendid üks kord ööpäevas võetava PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg tõhususe kohta põhinevad analüüsil, mis teostati 192 nädala andmete põhjal, mis pärinevad randomiseeritud, kontrollitud, avatud III faasi ARTEMIS-uuringust, kus osalevad retroviirusvastast ravi varem mittesaanud HIV-1 nakkusega patsiendid ja kus võrreldakse üks kord ööpäevas võetavat PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg ööpäevase annusega (mida manustatakse päevas kas ühes või kahes osas). Mõlemas raviharus kasutati fikseeritud foonravina üks kord ööpäevas 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati ja üks kord ööpäevas 200 mg emtritsitabiini.

Alljärgnevas tabelis on esitatud ARTEMIS-uuringu 48 nädala ja 96 nädala analüüsist pärinevad tõhususe andmed:

Tulemus- näitajad	ARTEMIS					
	48. nädal ^a			96. nädal ^b		
	PREZISTA ^c /ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% CI erinevuses)	PREZISTA ^c /ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% CI erinevuses)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^c	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
Kõik patsiendid						
Ravieelne 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
Ravieelne 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
Ravieelne CD4+ rakkude arv < 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
Ravieelne CD4+ rakkude arv ≥ 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
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algtasemega võrreldes (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Andmed põhinevad 48 nädala analüüsil

^b Andmed põhinevad 96 nädala analüüsil

^c Imputeerimine vastavalt TLOVR algoritmile

^d Vastavalt normaalsele lähendamisele ravivastuse osakaalu erinevusele

^e Mittelõpetanu on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: ravi enneaegselt lõpetanud patsientide puhul muutus = 0

Võrreldavat viroloogilist vastust PREZISTA/ritonaviiri ravile, mis defineeriti kui nende patsientide osakaal, kelle plasma HIV-1 RNA tase oli < 50 koopiat/ml, näidati (eelnevalt defineeritud 12% võrreldavuse määraga) nii ravikavatsuslikus (ITT) kui ka protokollijärgses (OP) populatsioonis 48 nädala analüüsis. Neid tulemusi kinnitati 96. ravinädala andmete analüüsiga uuringus ARTEMIS. Need tulemused püsisid uuringus ARTEMIS stabiilsena kuni 192. uuringunädalani.

800 mg PREZISTA üks kord ööpäevas ja koos sellega manustatud 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas efektiivsus RVR ravi saanud patsientidel

ODIN on III faasi randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldi PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas *versus* PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg annusega kaks korda ööpäevas varem RVR-i saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel genotüüpide resistentsuse uuringu skriining ei tuvastanud darunaviiri RAM-e (st V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ning HIV-1 RNA skriiningu tulemuseks oli > 1000 koopiat/ml. Efektiivsuse analüüsi aluseks on 48 ravinädalat (vt alljärgnev tabel). Mõlemas uuringuharus kasutati optimeeritud foonravi skeemina (OBR) ≥ 2 NRTI-sid.

ODIN			
Tulemused	PREZISTA ^a /ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 294	PREZISTA ^a /ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 296	Ravi erinevus (95% erinevuse UI)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Ravieelse HIV-1 RNA-ga (koopiat/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Ravieelse CD4 ⁺ rakkude hulga (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)
HIV-1 kladiga			
Tüüp B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tüüp AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tüüp C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Muud ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
keskmine CD4 ⁺ rakkude arvu muutus võrreldes ravieelsega (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Väärtused vastavalt TLOVR algoritmile

^b % vastuse erinevuste tavapärase ühtlustamise alusel

^c Klaadid A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ja CRF06_CPX

^d Keskmiste erinevus

^e Viimane hindamine toimus pärast arvestust

48. nädalal defineeriti viroloogilise vastusena patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase plasmas oli < 50 koopiat/ml; PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raviskeemi puhul ei olnud viroloogiline vastus väiksem (eelnevalt defineeritud 12% mittevähendamise piirväärtus) kui PREZISTA/ritonaviiri 600/100 mg annuse kaks korda ööpäevas puhul, ühtemoodi nii ITT kui OP populatsioonis.

Varem RVR-i saanud patsientide raviskeemi PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas ei tohi kasutada patsientidele, kellel esineb üks (või rohkem) darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioon (DRV-RAM-id) või kui HIV-1 RNA on $\geq 100 000$ koopiat/ml või CD4⁺ rakkude arv on < 100 rakku x 10⁶/l (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Piiratud andmed on saadaval patsientide kohta, kelle HIV-1 klad ei ole B.

Lapsed

RVR-i varem mittesaanud lapsed vanuses 12... < 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg

DIONE on avatud II faasi uuring, milles hinnatakse PREZISTA koos väikese annuse ritonaviiriga farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust 12-l RVR-i varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 12... < 18 aastat ning kehakaaluga vähemalt 40 kg. Need patsiendid said PREZISTA^a/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Viroloogiline vastus defineeriti plasma HIV-1 RNA viiruskoormuse vähenemisena vähemalt 1,0 log₁₀ võrra vs.- algväärtus.

DIONE	
48. nädala tulemused	PREZISTA/ritonaviir N = 12
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ rakkude protsentuaalne muutus algväärtusest ^b	14
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ viiruskoormuse vähenemine algväärtusest	100%

^a Arvestamine TLOVR-i algoritmi järgi.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: patsientidel, kes katkestasid ravi enneaegu, arvestati muutus = 0.

II/III faasi avatud uuringus GS-US-216-0128 hinnati 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi (manustatud eraldi tablettidena) ja vähemalt 2 NRTI efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat 7 HIV-1 infektsiooniga varem ravi saanud, viroloogilise supressiooniga noorukil kehakaaluga vähemalt 40 kg. Patsiendid said ravi stabiilse retroviirusvastase skeemi järgi (vähemalt 3 kuud), mis koosnes koos ritonaviiriga manustatavast darunaviirist kombinatsioonis 2 NRTI-ga. Ritonaviir asendati 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas ning patsiendid said jätkuvalt ravi darunaviiriga (N = 7) ja 2 NRTI-ga.

RVR-i varem saanud, viroloogilise supressiooniga noorukite viroloogilised tulemused 48. nädalal	
GS-US-216-0128	
Tulemusnäitajad 48. nädalal	Darunaviir/kobitsistaat + vähemalt 2 NRTI-d (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml FDA hetkeseisu lähenemisviisi järgi	85,7% (6)
CD4+ rakkude protsentuaalse muutuse mediaan algväärtusest ^a	-6,1%
CD4+ rakkude arvu muutuse mediaan algväärtusest ^b	-342 rakku/mm ³

^a Imputeerimata (jälgimisandmed).

RVR-i varem saanud täiskasvanutel ja lastel läbi viidud kliiniliste uuringute täiendavad tulemused on leitavad PREZISTA 75 mg, 150 mg või 600 mg tablettide ja 100 mg/ml suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Kliinilises uuringus hinnati darunaviiri/ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/100 mg üks kord ööpäevas) kombinatsioonis tastraviga 36 rasedal (18 kummaski rühmas) teise ja kolmanda trimestri ajal ning sünnitusjärgsel ajal. Mõlemas rühmas säilis viroloogiline vastus kogu uuringu ajal. Ülekannet emalt lapsele ei tekkinud ühelgi imikul, kelle emad said sünnituse ajal retroviirusvastast ravi. Uuriti 31 naist. Võrreldes juba teadaoleva darunaviiri/ritonaviiri ohutusprofiiliga HIV-1 nakatunud täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2) ei leitud uusi kliiniliselt olulisi ohutusega seotud tulemusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Darunaviiri farmakokineetilisi omadusi (koos kobitsistaadi või ritonaviiriga manustamisel) on hinnatud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-1-infektsiooniga patsientidel. HIV-1-infektsiooniga patsientidel oli darunaviiri ekspositsioon suurem kui tervetel uuritavatel. Darunaviiri suurem ekspositsioon HIV-1-infektsiooniga patsientidel tervete uuritavatega võrreldes võib olla seletatav α_1 -happelise glükoproteiini (AAG) suurema kontsentratsiooniga HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mille tulemuseks on darunaviiri suurem seondumine plasma AAG-ga ja seeläbi suurem plasmakontsentratsioon.

Darunaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A kaudu. Kobitsistaat ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A, suurendades seeläbi märkimisväärselt darunaviiri plasmakontsentratsiooni.

Teabe saamiseks kobitsistaadi farmakokineetiliste omaduste kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub darunaviir kiiresti. Darunaviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul tavaliselt 2,5...4,0 tunni jooksul.

Eraldi manustatud darunaviiri ühekordse 600 mg annuse absoluutne suukaudne biosaadavus oli ligikaudu 37% ning see suurenes ligikaudu 82%-ni, kui samaaegselt manustati 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Ilma toiduta manustamisel oli darunaviiri suhteline biosaadavus kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul väiksem kui koos toiduga manustamisel. Seetõttu tuleb PREZISTA tablette võtta koos kobitsistaadi või ritonaviiri ja koos toiduga. Toidu iseloom ei mõjuta darunaviiri ekspositsiooni.

Jaotumine

Darunaviiri seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Darunaviir seondub põhiliselt plasma α_1 -happelise glükoproteiiniga.

Darunaviiri intravenoosse manustamise korral oli tema jaotumise maht $88,1 \pm 59,0$ l (keskmine $\pm$ SD), mis suurenes $131 \pm 49,9$ l-ni (keskmine $\pm$ SD) 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas koosmanustamisel.

Biotransformatsioon

In vitro katsed inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et darunaviir läbib põhiliselt oksüdatiivse metabolismi. Darunaviir metaboliseerub ulatuslikult maksa CYP süsteemi kaudu ja peaaegu ainult isoensüümi CYP3A4 kaudu. ^{14}C -märgistatud darunaviiri uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et pärast ühekordse 400/100 mg darunaviiri koos ritonaviiriga annuse manustamist on suurema osa radioaktiivsuse näol plasmas tegemist muutumatul kujul toimeainega. Inimestel on kindlaks tehtud vähemalt kolm darunaviiri oksüdatiivset metaboliiti; kõigi aktiivsus oli vähemalt 10 korda väiksem darunaviiri aktiivsusest *wild type* HIV vastu.

Eritumine

Pärast 400/100 mg ^{14}C -märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga annuse manustamist leiti ligikaudu 79,5% ja 13,9% ^{14}C -darunaviiri manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Muutumatul kujul darunaviir moodustas ligikaudu 41,2% ja 7,7% manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Darunaviiri terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg koos ritonaviiriga manustamisel oli ligikaudu 15 tundi.

Ainult darunaviiri (150 mg) intravenoosne kliirens oli 32,8 l/h ja koos väikses annuses ritonaviiriga manustamisel 5,9 l/h.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 74-l varem ravi saanud lapsel vanuses 6...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg näitas, et PREZISTA/ritonaviiri kaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad PREZISTA't/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 14-l varem ravi saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15...< 20 kg näitas, et PREZISTA/ritonaviiri kaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad PREZISTA't/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni, võetuna üks kord ööpäevas, farmakokineetika 12-l RVR-i mittedaanud lapsel vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg näitas, et PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas põhjustab darunaviiri ekspositsiooni, mis on võrreldav sellega, mis saadi täiskasvanutel, kes saavad PREZISTA't/ritonaviiri 800/100 mg annus üks kord ööpäevas. Seetõttu võib sama, üks kord ööpäevas, annustamist kasutada ravi saanud noorukitel vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Üks kord ööpäevas võetud darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetika 10-l RVR-i varem saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat kehakaaluga vähemalt 14 kg...< 20 kg näitas, et kehakaalul põhinevad PREZISTA/ritonaviiri annused põhjustavad samasuguse darunaviiri ekspositsiooni kui täiskasvanutel, kes saavad PREZISTA/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Lisaks kinnitas darunaviiri ekspositsiooni farmakokineetiline modelleerimine ja simulatsioon lastel vanuses 3...< 18 aastat kliinilistes uuringutes täheldatud darunaviiri ekspositsioone ja lubas tuvastada kehakaalul põhineva PREZISTA/ritonaviiri üks kord ööpäevas annustamisskeemi kas RVR-i varem mittedaanud või RVR-i saanud lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg ning kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Koos 150 mg kobitsistaadiga manustatava 800 mg darunaviiri farmakokineetikat lastel on uuritud uuringus GS-US-216-0128 osalenud 7 noorukil vanuses 12...< 18 aastat, kehakaaluga vähemalt 40 kg. Noorukite geomeetriline keskmine ekspositsioon (AUC_{tau}) oli darunaviiril sarnane ja kobitsistaadi puhul 19% suurenenud võrreldes ekspositsioonidega täiskasvanutel, kellele manustati 800 mg darunaviiri koos 150 mg kobitsistaadiga uuringus GS-US-216-0130. Kobitsistaadi puhul täheldatud erinevust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

	Täiskasvanud uuringus GS-US-216-0130, 24. nädal (viide)^a Keskmine (%CV) GLSM	Noorukid uuringus GS-US-216-0128, 10. päev (test)^b Keskmine (%CV) GLSM	GLSM suhe (90% CI) (test/viide)
N	60 ^c	7	
Darunaviiri farmakokineetika parameeter			
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)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83...1,17)
C_{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34...1,48)
Kobitsistaadi farmakokineetika parameeter			
AUC_{tau} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95...1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00...1,35)
C_{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 24. nädala intensiivsed farmakokineetika andmed isikutelt, kes said 800 mg darunaviiri + 150 mg kobitsistaati.

^b 10. päeva intensiivsed farmakokineetika andmed isikutelt, kes said 800 mg darunaviiri + 150 mg kobitsistaati.

^c AUC_{tau} ja C_{tau} : N = 59.

^d AUC_{tau} ja C_{tau} hindamiseks uuringus GS-US-216-0128 kasutati 24 tunni kontsentratsiooni asemel annustamiselset kontsentratsiooni (0 tundi).

^e C_{tau} GLSM väärtused uuringutes GS-US-216-0130 ja GS-US-216-0128 olid vastavalt N = 57 ja N = 5.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs HIV-infektsiooniga patsientidel näitas, et darunaviiri farmakokineetika ei ole märkimisväärselt erinev HIV-infektsiooniga patsientidel (n = 12, vanus ≥ 65) uuritud vanusevahemikus 18...75 aastat (vt lõik 4.4). Siiski on andmed üle 65-aastaste patsientide kohta piiratud.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas darunaviiri veidi suuremat ekspositsiooni (16,8%) HIV-infektsiooniga naistel kui meestel. See erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Neerukahjustus

¹⁴C-märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga läbi viidud massitasakaalu uuringu tulemused näitasid, et ligikaudu 7,7% darunaviiri manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul.

Kuigi neerukahjustusega patsientidel ei ole darunaviiri kasutamist uuritud, on populatsiooni farmakokineetika analüüs näidanud, et mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min, n = 20) HIV-infektsiooniga patsientidel ei muutunud oluliselt darunaviiri farmakokineetika (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseerub ja elimineeritakse põhiliselt maksa kaudu. Mitmekordse annustamise uuringus PREZISTA manustamisel koos ritonaviiriga annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas kerge (Child-Pugh' klass A; n = 8) ja mõõduka (Child-Pugh' klass B, n = 8) maksakahjustusega uuritavatel ilmnes, et darunaviiri plasmakontsentratsiooni olid sarnased tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuna sidumata darunaviiri kontsentratsioon oli vastavalt 55% (Child-Pugh' klass A) ja 100% (Child-Pugh' klass B) kõrgem ja kuna selle tõusu kliiniline tähtsus on teadmata, siis seetõttu tuleks PREZISTA't kasutada ettevaatusega. Raske maksapuudulikkuse mõju darunaviiri farmakokineetikale ei ole veel uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ekspositsioon 600/100 mg kaks korda ööpäevas ja 800/100 mg üks kord ööpäevas darunaviiri ja ritonaviiri võtmise järel retroviirusvastases raviskeemis oli raseduse ajal üldiselt väiksem kui sünnitusjärgsel ajal. Kuid seostumata darunaviiri (st aktiivse) farmakokineetilised parameetrid vähenesid raseduse ajal vähem kui sünnitusjärgsel ajal, sest raseduse ajal võrreldes sünnitusjärgse ajaga, suurenes darunaviiri seostumata fraktsiooni osakaal.

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 600/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist kaks korda ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ±standardhälve)	Raseduse teine trimester (n = 12) ^a	Raseduse kolmas trimester (n = 12)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n = 12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n = 11 AUC_{12h} jaoks

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/100 mg darunaviir/ritonaviiri manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n = 17)	Raseduse kolmas trimester (n = 15)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n = 16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 28%, 26% ja 26% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 18% ja 16% madalamad ja 2% kõrgemad kui sünnitusjärgsel ajal.

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 33%, 31% ja 30% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 29%, 32% ja 50% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal.

Ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni. Naistel, kes said raseduse teisel trimestril darunaviir/kobitsistaadi, olid keskmised individuaalsed totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 49%, 56% ja 92% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega; raseduse kolmandal trimestril olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 37%, 50% ja 89% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Ka ravimi seondumata fraktsioon vähenes oluliselt, kaasa arvatud C_{min} tasemete ligikaudu 90% vähenemine. Nende madalate ekspositsioonide põhiliseks põhjuseks on kobitsistaadi ekspositsiooni oluline vähenemine rasedusega seotud ensüümide induktsiooni tagajärjel (vt allpool).

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadi manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n = 7)	Raseduse kolmas trimester (n = 6)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Kobitsistaadi ekspositsioon oli raseduse ajal madalam, mis viib potentsiaalselt suboptimaalse darunaviiri võimendava toimeni. Raseduse teisel trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 50%, 63% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Raseduse kolmandal trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 27%, 49% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse loomkatsed ainult darunaviiriga on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel ning darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga rottidel ja koertel.

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ilmnemiseid ainult darunaviiri ravi piiratud toimed. Närilistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnäär.

Täheldati erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud langust koos aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja pikenemisega.

Muutusi täheldati maksas (hepatotsüütide hüpertroofia, vakuolisatsioon, maksaensüümide tõus) ja kilpnäärmes (follikulaarne hüpertroofia). Võrreldes ainult darunaviiri manustamisega, ilmnes darunaviiri ja ritonaviiri kombineerimisel rottide puhul vähene mõju tugevnemine erütrotsüütidega seotud näitajatele, maksale ja kilpnäärmele ning kõhunäärme saarekeste fibroosile (ainult isastel rottidel). Koertel tehti tähtsamad toksilisuse leiud või põhilised sihtorganid kindlaks ekspositsioonide puhul, mis olid samaväärsed kliinilise ekspositsiooniga soovitatud annuse kasutamisel.

Rottidel läbi viidud uuringus vähenesid emasloomadel toksilisuse tõttu kollaskeha ja munaraku pesastumiste arv. Muus mõttes ei täheldatud toimet paaritumisele või viljakusele darunaviiri annuste kuni 1000 mg/kg ööpäevas ja ekspositsioonide puhul, mis oli madalamad (AUC – 0,5 korda) kui kliiniliselt soovitatava annuse kasutamisel inimestel. Samade annusetasemeteni ei olnud eraldi manustatud darunaviir teratogeenne rottidel ja küülikutel ega hiirtel, kui viimased said darunaviiri kombinatsioonis ritonaviiriga. Ekspositsioonid olid madalamad kui soovitatud kliinilise annuse kasutamisel inimestel. Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas darunaviir koos ritonaviiriga või ilma järglaste kehakaalu kasvu mööduvat aeglustumist laktatsiooni ajal ning kerget hilinemist silmade ja kõrvade avanemise ajas. Darunaviiri kombineerimisel ritonaviiriga vähenes poegade arv, kes jäid ellu laktatsiooni jooksul. Need toimed võivad olla sekundaarsed poegade ekspositsioonis toimeainele läbi emapiima ja/või emasloomade toksilisusele. Võõrutusjärgseid funktsioone ei mõjutanud darunaviir üksinda ega kombinatsioonis ritonaviiriga. Juveniilsete rottide puhul, kellele manustati darunaviiri ravimiannuseid kuni 23...26. päevani, täheldati suuremat suremust koos krampidega mõnedel isenditel. Ravimi kontsentratsioon plasmas, maksas ja ajus oli oluliselt kõrgem 5.-11. elupäeval võrreldes sarnaseid annuseid mg/kg kohta saanud täiskasvanud rottidega. Peale 23. elupäeva oli kontsentratsioon sarnane täiskasvanud rottidega. Kõrgenenud kontsentratsioon oli ilmselt osaliselt põhjustatud ravimit metaboliseerivate ensüümide ebaküpsusest noortel loomadel. Raviga seotud suremust ei täheldatud juveniilsetel rottidel darunaviiri ühekordse annusega 1000 mg/kg 26. päeval või korduvate annustega 500 mg/kg 23.–50. päeval, kusjuures kontsentratsioon ja toksilisust iseloomustavad näitajad olid sarnased võrreldes täiskasvanud rottidega.

Kuna inimese hematoentsefaalbarjääri ja maksa ensüümide arenemise kiirus on ebaselge, ei tohi PREZISTA't koos väikese annuse ritonaviiriga alla 3-aastastel lastel kasutada.

Darunaviiri kartsinogeenset potentsiaali hinnati suukaudsel sundmanustamisel hiirtele ja rottidele kuni 104 nädala jooksul. Hiirtele manustati päevaannused 150, 450 ja 1000 mg/kg ning rottidele 50, 150 ja 500 mg/kg. Mõlema liigi isas- ja emasloomadel täheldati annusega seotud hepatotsellulaarse adenoomi ja kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Isastel rottidel märgiti kilpnäärme follikulaarset adenoomi. Ühegi teise hea või halvaloomulise kasvaja esinemissageduse statistiliselt olulist tõusu darunaviiri manustamine hiirtel või rottidel ei põhjustanud. Närilistel täheldatud hepatotsellulaarsed ja kilpnäärme tuumorigid arvatakse inimese jaoks olevat vaid piiratud asjakohasusega. Korduv darunaviiri manustamine rottidele põhjustas neil maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni ja kiirendas türeoidhormooni eliminatsiooni, muutes rotid, kuid mitte inimese, vastuvõtlikuks kilpnäärme kasvajatele. Suuremate testitud annuste korral oli darunaviiri süsteemne ekspositsioon (põhinedes AUC'le) inimesel soovitatud terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatuga võrreldes 0,4- kuni 0,7-kordne (hiirtel) ja 0,7- kuni 1-kordne (rottidel).

Darunaviiri 2-aastase manustamise järgselt ekspositsioonil, mis võrdus inimese ekspositsiooniga või oli alla selle, täheldati neerude muutusi hiirtel (nefroosi) ja rottidel (kroonilist progresseeruvat nefropaatiat).

Darunaviir ei olnud mutageenne ega genotoksiline seerias *in vitro* ja *in vivo* testides, kaasa arvatud Ames'i pöördmutatsiooni testis ja *in vitro* kromosoomide aberratsiooni testis inimese lümfotsüütides ning mikrotuumade testis hiirtel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

PREZISTA 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti polümeerikate

Polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk
Päikeseloojangukollane (*Sunset yellow* FCF) (E110)

PREZISTA 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Hüpromelloos

Tableti polümeerikate

Polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PREZISTA 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Läbipaistmatu valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) 160 ml plastmasspudel, mis sisaldab 60 tabletti ning on suletud lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga.
Pakendi suurus: üks pudel.

PREZISTA 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Läbipaistmatu valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) 75 ml plastmasspudel, mis sisaldab 30 tabletti ning on suletud lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga.
Pakendi suurus: üks pudel või kolm pudelit karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

PREZISTA 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/06/380/007 - 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/06/380/008 - 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 x 30)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. veebruar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

PREZISTA suukaudne suspensioon

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

PREZISTA tabletid

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SUUKAUDSE SUSPENSIOONI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREZISTA 100 mg/ml suukaudne suspensioon
darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml suspensiooni sisaldab 100 mg darunaviiri (etanolaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab naatriummetüülparahüdrosübensoati (E219).
Lisainfo vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon
200 ml pudel
Pakend sisaldab üht 6 ml annustamispipetti (graduateeritud 0,2 ml kaupa).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Enne kasutamist loksutada pudelit korralikult.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda. Vältida kokkupuudet liigse kuumusega.

Hoida originaalmahutis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/380/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

prezista 100 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SUUKAUDSE SUSPENSIOONI PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PREZISTA 100 mg/ml suukaudne suspensioon
darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml suspensiooni sisaldab 100 mg darunaviiri (etanolaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab naatriummetüülparahüdroksübensoaati (E219).
Lisainfo vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon
200 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Enne kasutamist loksutada pudelit korralikult.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte hoida külmpapis või lasta külmuda. Vältida kokkupuudet liigse kuumusega.
Hoida originaalmahutis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/380/006

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP / PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PREZISTA 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg darunaviiri (etanolaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

480 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/380/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

prezista 75 mg (*ainult välispakendil*)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP / PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PREZISTA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg darunaviiri (etanolaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

240 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/380/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

prezista 150 mg (*ainult välispakendil*)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP / PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PREZISTA 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg darunaviiri (etanolaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka päikeseloojangukollast FCF (E110).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/380/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

prezista 400 mg (*ainult välispakendil*)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP / PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PREZISTA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri (etanolaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka päikeseloojangukollast FCF (E110).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/380/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

prezista 600 mg (*ainult välispakendil*)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP / PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PREZISTA 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm pudelit, igas 30 tabletti)
Pudeleid ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/380/007 - 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/06/380/008 - 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 x 30)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

prezista 800 mg (*ainult välispakendil*)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PREZISTA 100 mg/ml suukaudne suspensioon darunaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist
3. Kuidas PREZISTA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PREZISTA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on PREZISTA?

PREZISTA sisaldab toimeainena darunaviiri. PREZISTA on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. PREZISTA vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

PREZISTA't kasutatakse HIV-infektsiooniga täiskasvanute ning 3-aastaste ja vanemate ja vähemalt 15 kg kehakaaluga laste raviks (vt lõik „**Kuidas PREZISTA't võtta**“).

PREZISTA't peab võtma koos väikeses annuses kobitsistaadi või ritonaviiri ja teiste HIV-vastaste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist

PREZISTA't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või kobitsistaadi või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisatesti tegemine.

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõnede seedetrakti häirete raviks

<i>Kolhitsiin (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)</i>	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks
<i>Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin või sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesterooolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
<i>Kombinatsioonravim lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi PREZISTA'ga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige PREZISTA't naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne PREZISTA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

PREZISTA ei ravi HIV-nakkusest terveks.

PREZISTA't võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga.

PREZISTA't võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

PREZISTA't ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Informeerige arsti teil ENNE ravi ja ravi AJAL esinevatest haigustest

Veenduge, et vaatate üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Informeerige oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite PREZISTA't võtta.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **suhkurtõbi**. PREZISTA võib tõsta veresuhkru taset.
- Informeerige oma arsti otsekohe sellest, kui te märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ning kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu

- lihaskõrge, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **hemofiilia**. PREZISTA võib suurendada veritsusohu.
 - Informeerige oma arsti sellest, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
 - Informeerige oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnedel retroviirusvastast kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine ja suur kehamassi indeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Palun informeerige oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

PREZISTA't on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga PREZISTA kasutamise võimaluse üle.

Lapsed

PREZISTA't ei kasutata alla 3-aastastel või lastel, kes kaaluvad vähem kui 15 kg.

Muud ravimid ja PREZISTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** PREZISTA'ga. Need on loetletud eespool pealkirja all „**Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega:**“

Üldjuhul võib PREZISTA't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagoniste ja fusiooni inhibiitoreid). PREZISTA't koos kobitsistaadi või ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV-i proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu palun öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda muud HIV-vastast ravimit ja teie arst juhendab teid hoolikalt, milliseid ravimeid võib kombineerida.

PREZISTA toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimet. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *fenobarbitaali, fenütoiini* (krampide ärahoidmiseks),
- *deksametasooni* (kortikosteroid),
- *efavirensit* (HIV-infektsioon),
- *rifapentiini, rifabutiini* (ravimid mõnede infektsioonide raviks, nt tuberkuloosi),
- *sakvinaaviiri* (HIV-infektsioon).

PREZISTA võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- *amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda,
- *apiksabaan, dabigrataaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmned kõrvaltoimed,
- östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. PREZISTA võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid,
- *etüünüülöstradiool/drospirenoon*. PREZISTA võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimet,

- *atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks). Suurenenud võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim,
- *klaritromütsiin* (antibiootikum),
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ning ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelvalve all,
- *buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks),
- *salmeterool* (astmaravim),
- *artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat),
- *dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim),
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks),
- *glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks),
- *fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks),
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna PREZISTA ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *dabigatraaneteksilati, edoksabaani, varfariini* (verehüübimise vähendamiseks),
- *alfentaniili* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides),
- *digoksiini* (teatud südameprobleemide raviks),
- *klaritromütsiini* (antibiootikum),
- *itrakonasooli, isavukonasooli, flukonasooli, posakonasooli, klotrimasooli* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist arsti poolt,
- *rifabutiini* (bakteriaalsete infektsioonide vastu),
- *sildenafil, vardenafiili, tadalafili* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks),
- *amitriptüliini, desipramiini, imipramiini, nortriptüliini, paroksetiini, sertraliini, trasodooni* (depressiooni ja ärevuse raviks),
- *maravirokiit* (HIV-infektsiooni raviks),
- *metadooni* (opioidsõltuvuse raviks),
- *karbamasepiini, klonasepaami* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks),
- *kolhitsiini* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks),
- *bosentaani* (ravim kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *buspiirooni, kloorasepaati, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, süstitavat midasolaami, zolpideemi* (rahustavad ained),
- *perfenasiini, risperidooni, tioridasiini* (psühhiaatriliste häirete raviks),
- *metformiini* (2. tüüpi diabeedi raviks).

See ei ole ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida te võtate.

PREZISTA koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas PREZISTA’t võtta“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA't koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA't koos kobitsistaadiga.

PREZISTA võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast PREZISTA võtmist pearinglust.

PREZISTA suukaudne suspensioon sisaldab naatriummetüülparahüdroksübensoaati. See koostisaine võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

PREZISTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PREZISTA't võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on selles infolehes kirjas või nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhiseeta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu ja vanuse alusel (vt tabel allpool).

See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 800 mg PREZISTA't koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju PREZISTA suukaudset suspensiooni ja kui palju kobitsistaati (tablette) või ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kehakaal	Üks PREZISTA annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on	Üks kobitsistaadi annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi (6 milliliitrit)	100 milligrammi (1,2 milliliitrit)	Ärge võtke
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi (6,8 milliliitrit)	100 milligrammi (1,2 milliliitrit)	Ärge võtke
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi (8 milliliitrit)	100 milligrammi (1,2 milliliitrit)	150 milligrammi ^b

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

^b laps peab olema 12-aastane või vanem

Laps peab võtma PREZISTA't iga päev ja alati koos 150 mg kobitsistaadiga või 100 mg ritonaviiriga ja koos toiduga. PREZISTA ei toimi korralikult ilma kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduta. Laps peab sööma eine või supiste 30 minuti jooksul enne PREZISTA ja kas kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist. Toidu omadused ei ole olulised.

Teie lapse arst määrab, kas teie laps peab võtma PREZISTA't koos kobitsistaadi või ritonaviiriga.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes on varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu ja vanuse alusel (vt järgnev tabel). Arst määrab, kas lapsele on kohane annustamine üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas. See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 600 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas või 800 mg PREZISTA't koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju PREZISTA suukaudset suspensiooni ja kui palju kobitsistaati (tablette) või ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kaks korda ööpäevas annustamine

Kehakaal	Üks PREZISTA annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	380 milligrammi (3,8 milliliitrit)	50 milligrammi (0,6 milliliitrit)
30 kuni 40 kilogrammi	460 milligrammi (4,6 milliliitrit)	60 milligrammi (0,8 milliliitrit)
rohkem kui 40 kilogrammi*	600 milligrammi (6 milliliitrit)	100 milligrammi (1,2 milliliitrit)

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Üks kord ööpäevas annustamine

Kehakaal	Üks PREZISTA annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on	Üks kobitsistaadi annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi (6 milliliitrit)	100 milligrammi (1,2 milliliitrit)	Ärge võtke
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi (6,8 milliliitrit)	100 milligrammi (1,2 milliliitrit)	Ärge võtke
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi (8 milliliitrit)	100 milligrammi (1,2 milliliitrit)	150 milligrammi ^b

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

^b laps peab olema 12-aastane või vanem

Juhised lastele

- Laps peab PREZISTA't võtma alati koos kobitsistaadi või ritonaviiriga. PREZISTA ei toimi ilma kobitsistaadi või ritonaviirita õigesti.
- Laps peab võtma õiged annused PREZISTA't ja ritonaviiri kaks korda või üks kord ööpäevas või PREZISTA't ja kobitsistaati üks kord ööpäevas. Kui PREZISTA on määratud kaks korda ööpäevas, peab laps võtma ühe annuse hommikul ja ühe annuse õhtul. Sobiva annustamisskeemi lapsele määrab teie lapse arst.
- Laps peab PREZISTA't võtma koos toiduga. PREZISTA ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu iseloom ei ole tähtis.

Täiskasvanute annus, kui nad ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

PREZISTA tavaline annus on 800 mg üks kord ööpäevas.

Teil tuleb PREZISTA't võtta iga päev ja alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiri ja toiduga. PREZISTA ei toimi ilma kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduta õigesti. Sööge või einestage 30 minuti jooksul enne PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist. Toidu iseloom ei ole tähtis. Ärge katkestage PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist ilma arstiga nõu pidamata ka siis, kui te tunnete ennast paremini.

Täiskasvanute annus, kui nad on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

Annus on kas:

- 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas
VÕI
- 800 milligrammi PREZISTA't koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

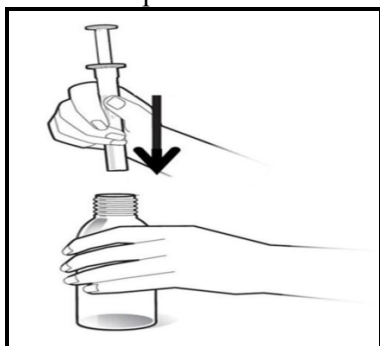
Juhised täiskasvanutele

- Võtke PREZISTA't alati koos kobitsistaadi või ritonaviiriga. Ilma kobitsistaadi või ritonaviirita manustamisel ei ole PREZISTA toime piisav.
- Võtke PREZISTA't koos toiduga. Ilma toiduta manustamisel ei ole PREZISTA toime piisav. Toidu iseloom ei ole oluline.

Juhised kasutamiseks

Annuse täpsaks mõõtmiseks kasutage pakendis olevat annustamispipetti:

1. Enne igakordset kasutamist loksutage pudelit korralikult.
2. Avage PREZISTA suukaudse suspensiooni pudel, vajutades korgile ja keerates seda vastupäeva.
3. Lükake kaasasolev annustamispipett lõpuni pudelisse.



4. Tõmmake kolbi ülespoole, kuni vedelikutase ulatub jooneni, mis vastab tervishoiutöötaja määratud annusele.
5. Võtke PREZISTA annus sisse. Asetage suukaudse pipeti ots suhu. Vajutage pipeti kolvile ning neelake suspensioon alla.
6. Pärast kasutamist sulgege pudel korgiga ja säilitage PREZISTA suukaudset suspensiooni vastavalt lõigus 5 toodud juhistele allpool.
7. Pärast igakordset kasutamist eemaldage pipeti silindrilt kolb, loputage mõlemaid veega ning laske neil õhu käes kuivada.
8. Pärast kuivamist pange suukaudse annustamise pipett uuesti kokku ning säilitage seda koos PREZISTA pudeliga.

Ärge kasutage annustamispipetti ühegi teise ravimi jaoks.

Kui te võtate PREZISTA't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate PREZISTA't võtta

Kui te võtate PREZISTA't kaks korda ööpäevas ja märkate unustatud annust **6 tunni jooksul**, võtke suukaudne suspensioon kohe sisse. Võtke seda alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 6 tunni möödumist**, jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te võtate PREZISTA't üks kord ööpäevas ja märkate unustatud annust **12 tunni jooksul**, võtke suukaudne suspensioon kohe sisse. Võtke seda alati koos kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 12 tunni möödumist**, jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage PREZISTA võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage PREZISTA võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad vahel olla tõsised. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate PREZISTA võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, kontrollib teie arst teie vereanalüüse sagedamini, sest teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Rääkige oma arstiga maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest. Need võivad olla naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume (tee värvi) uriin, hele väljaheide, iiveldus, oksendamine, isu kadumine või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool ribide all.

Nahalööve (sagedasem, kui kasutatakse koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib olla ka harvaesineva raske seisundi sümptom. Oluline on rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Teie arst soovitab, kuidas toimida sümptomitega või kas ravi PREZISTA'ga tuleb lõpetada.

Teised rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- kõhulahtisus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või pingetunne kõhus, seedehäire, kõhupuhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, uimasus, tuimus, käte või jalgade surisemine või valu, jõudluse kaotus, uinumisraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, kiire südametöö
- naha tundlikkuse vähenemine või ebanormaalsus, torkimistunne, tähelepanuhäired, mäluaotus, tasakaaluhäired
- raskendatud hingamine, köha, verejooks ninast, kurguärritus
- mao- või suupõletik, kõrvetised, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsused
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskendatud urineerimine, sage või liigne urineerimine, mõnikord öösi
- nõgestõbi, tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse, ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juustekadu, akne, soomuseline nahk, küünte värvuse muutus
- lihavalu, lihaskrambid või -nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos (luude hõrenemine)
- kilpnäärme funktsiooni vähenemine, see on nähtav vereanalüüsis
- kõrge vererõhk, punetus

- punetavad või kuivad silmad
- palavik, vedelikupeetusest tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärritatavus, valu
- nakkuse tunnused, lihtherpes
- erektsioonihäired, rinnanäärmete suurenemine meestel.
- unehäired, unisus, depressioon, ärevus, ebanormaalsed unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- DRESS reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (liik valgeid vereliblesid) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele]
- südamelihaseinfarkt, aeglane südamerütm, südamepekslemine
- nägemishäired
- külmavärinad, ebanormaalne tunne
- segasusseisund või desorientatsioon, meeleolumuutused, rahutus
- minestus, epileptilised krampid, maitsetundlikkuse muutus või kadu
- haavandid suus, veriokse, huulepõletik, huulte kuivus, keelekatt
- vesine nohu
- nahahaavandid, naha kuivus
- lihaste või liigeste jäikus, liigesvalu kas koos põletikuga või ilma
- muutused mõnede vererakkude arvus või verekeemias. Neid võib näha vere ja/või uriinianalüüside tulemustes. Neid selgitab teile arst. Näiteks: mõnede vere valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis kuuluvad samasse rühma PREZISTA'ga. Nendeks on:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harva on need lihaste häired olnud tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PREZISTA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda. Vältida kokkupuudet liigse kuumusega.

Hoida originaalmahutis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PREZISTA sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Iga milliliiter sisaldab 100 milligrammi darunaviiri etanolaadina.
- Teised koostisosad on hüdroksüpropüülselluloos, mikrokristalliline tselluloos ja karmelloosnaatrium, sidrunhappe monohüdraat, sukraloos, maasikakreemi maitseaine,

maskeeriv maitseisand, naatriummetüülpärahüdrosübensoaat (E219), soolhape (pH korrigeerimiseks), puhastatud vesi.

Kuidas PREZISTA välja näeb ja pakendi sisu

Valge kuni koorekarva läbipaistmatu suukaudne suspensioon. Ravimipudel on merevaiguvärvi 200 ml klaaspudel ning see on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgi ja madaltihedusega polüetüleenist (LPDE) 6 ml pipetiga suukaudseks annustamiseks; pipett on gradueeritud 0,2 ml kaupa. Pudelikael on täidetud madaltiheda polüetüleeniga (LPDE), milles on annustamispipeti jaoks sobiv avaus. Ärge kasutage suukaudse annustamise pipetti ühegi teise ravimi jaoks. PREZISTA on müügil ka 75 milligrammi, 150 milligrammi, 400 milligrammi, 600 milligrammi ja 800 milligrammi suuruste õhukese polümeerikattega tablettidena.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PREZISTA 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist
3. Kuidas PREZISTA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PREZISTA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on PREZISTA?

PREZISTA sisaldab toimeainena darunaviiri. PREZISTA on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. PREZISTA vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

PREZISTA't kasutatakse HIV-infektsiooniga täiskasvanute ning 3-aastaste ja vanemate ja vähemalt 15 kg kehakaaluga laste raviks, kes on juba kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid.

PREZISTA't peab võtma koos väikeses annuses ritonaviiri ja teiste HIV-vastaste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist

PREZISTA't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisatesti tegemine.

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõnede seedetrakti häirete raviks

<i>Kolhitsiin (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)</i>	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks
<i>Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin või sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesterooolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
<i>Kombinatsioonravim lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi PREZISTA'ga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegoal</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige PREZISTA't naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne PREZISTA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

PREZISTA ei ravi HIV-nakkusest terveks.

PREZISTA't võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga.

PREZISTA't võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

PREZISTA't ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Informeerige arsti teil ENNE ravi ja ravi AJAL esinevatest haigustest

Veenduge, et vaatate üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Informeerige oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite PREZISTA't võtta.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **suhkurtõbi**. PREZISTA võib tõsta veresuhkru taset.
- Informeerige oma arsti otsekohe sellest, kui te märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ning kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu

- lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **hemofiilia**. PREZISTA võib suurendada veritsusohu.
 - Informeerige oma arsti sellest, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
 - Informeerige oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnedel retroviirusvastast kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine ja suur kehamassi indeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Palun informeerige oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

PREZISTA't on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga PREZISTA kasutamise võimaluse üle.

Lapsed

PREZISTA't ei kasutata alla 3-aastastel või lastel, kes kaaluvad vähem kui 15 kg.

Muud ravimid ja PREZISTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** PREZISTA'ga. Need on loetletud eespool pealkirja all „**Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega:**“

Üldjuhul võib PREZISTA't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagoniste ja fusiooni inhibiitoreid). PREZISTA't koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV-i proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu palun öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda muud HIV-vastast ravimit ja teie arst juhendab teid hoolikalt, milliseid ravimeid võib kombineerida.

PREZISTA toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimel. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *fenobarbitaali, fenütoiini* (krampide ärahoidmiseks),
- *deksametasooni* (kortikosteroid),
- *efavirensit* (HIV-infektsioon),
- *rifapentiini, rifabutiini* (ravimid mõnede infektsioonide raviks, nt tuberkuloosi),
- *sakvinaaviiri* (HIV infektsioon).

PREZISTA võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- *amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda,
- *apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmned kõrvaltoimed; arst võib teha vereanalüüsi,
- östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. PREZISTA võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid,
- *etüüülöstradiool/drospirenoon*. PREZISTA võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimel,

- *atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks). Suurenenud võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim,
- *klaritromütsiin* (antibiootikum),
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ning ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all,
- *buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks),
- *salmeterool* (astmaravim),
- *artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat),
- *dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim),
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks),
- *glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks),
- *fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks),
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna PREZISTA ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *dabigatraaneteksilaa, edoksabaani, varfariini* (verehüübimise vähendamiseks),
- *alfentanüül* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides),
- *digoksiini* (teatud südameprobleemide raviks),
- *klaritromütsiini* (antibiootikum),
- *itakonasooli, isavukonasooli, flukonasooli, posakonasooli, klotrimasooli* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist arsti poolt,
- *rifabutiini* (bakteriaalsete infektsioonide vastu),
- *sildenafil, vardenafiil, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks),
- *amitriptüliini, desipramiini, imipramiini, nortriptüliini, paroksetiini, sertraliini, trasodooni* (depressiooni ja ärevuse raviks),
- *maraviroki* (HIV infektsiooni raviks),
- *metadooni* (opioidsõltuvuse raviks),
- *karbamasepiini, klonasepaami* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks),
- *kolhitsiini* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks),
- *bosentaani* (ravim kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *buspiirooni, kloorasepaati, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, süstitavat midasolaami, zolpideemi* (rahustavad ained),
- *perfenasiini, risperidooni, tioridasiini* (psühhiaatriliste häirete raviks).

See ei ole ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida te võtate.

PREZISTA koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas PREZISTA’t võtta“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos kobitsistaadiga.

PREZISTA võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast PREZISTA võtmist pearinglust.

PREZISTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PREZISTA't võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on selles infolehes kirjas või nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi PREZISTA ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhise ta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel (vt tabel allpool).

See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 800 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju PREZISTA tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kehakaal	Üks PREZISTA annus on	Üks ritonaviiri^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes on varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel (vt järgnev tabel). Arst määrab, kas lapsele on kohane annustamine üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas. See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 600 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas või 800 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, mitu PREZISTA tabletti ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma. Saadaval on ka teiste tugevustega tabletid ja teie arst võib välja kirjutada teatud tablettide kombinatsiooni, et koostada kohane annustamisskeem.

Saadaval on ka PREZISTA suukaudne suspensioon. Teie arst otsustab, kas lapsele tuleks manustada PREZISTA tablette või suukaudset suspensiooni.

Kaks korda ööpäevas annustamine

Kehakaal	Üks annus on
15 kuni 30 kilogrammi	375 milligrammi PREZISTA't + 50 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
30 kuni 40 kilogrammi	450 milligrammi PREZISTA't + 60 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
rohkem kui 40 kilogrammi*	600 milligrammi PREZISTA't + 100 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas

* lastele vanuses 12 aastat ja vanematele kehakaaluga vähemalt 40 kilogrammi teeb kindlaks arst, kas võib kasutada PREZISTA't 800 milligrammi üks kord ööpäevas. Seda ei saa anda nende 75-milligrammiste tablettidega. Saada on teise tugevusega PREZISTA.

Üks kord ööpäevas annustamine

Kehakaal	Üks PREZISTA annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Juhised lastele

- Laps peab PREZISTA't võtma alati koos ritonaviiriga. PREZISTA ei toimi ilma ritonaviiritäi
- Laps peab võtma õiged annused PREZISTA't ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas või üks kord ööpäevas. Kui on määratud kaks korda ööpäevas võtmine, siis ühe annuse hommikul ja ühe annuse õhtul. Teie lapse arst määrab lapsele õige annustamisskeemi.
- Laps peab PREZISTA't võtma koos toiduga. PREZISTA ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu omadused ei ole olulised.
- Laps peab tabletid alla neelama joogiga, nt vee või piimaga.

Täiskasvanute annus, kui nad ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

Te vajate teistsugust PREZISTA annust, mida ei saa manustada nende 75-milligrammiste tablettidega. Saadaval on ka PREZISTA muud tugevused.

Täiskasvanute annus, kui nad on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

Annus on kas:

- 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas. VÕI
- 800 milligrammi PREZISTA't (2 tabletti, mis sisaldavad kumbki 400 mg PREZISTA't või 1 tabletti, mis sisaldab 800 mg PREZISTA't) koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. PREZISTA 400 milligrammised ja 800 milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult raviskeemi puhul 800 mg üks kord ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Juhised täiskasvanutele

- Võtke PREZISTA't alati koos ritonaviiriga. Ilma ritonaviiritäi manustamisel ei ole PREZISTA toime piisav.
- Hommikul võtke 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Õhtul võtke 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke PREZISTA't koos toiduga. Ilma toiduta manustamisel ei ole PREZISTA toime piisav. Toidu omadused ei ole olulised.
- Neelake tabletid koos joogiga, nt vee või piimaga.
- PREZISTA 75 milligrammised ja 150 milligrammised tabletid ja suukaudne suspensioon annuses 100 milligrammi milliliitri kohta on välja töötatud lastel kasutamiseks, kuid neid võib mõnedel juhtudel kasutada ka täiskasvanutel.

Lastekindla korgi avamine



Plastmasspudelil on lastekindel kork, mis tuleb avada järgmiselt:

- Vajutage plastmassist keeratav kork alla, pöörates seda samal ajal vastupäeva.
- Eemaldage lahtikeeratud kork.

Kui te võtate PREZISTA't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate PREZISTA't võtta

Kui te märkate seda **6 tunni jooksul**, võtke kohe unustatud tabletid. Võtke need alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 6 tunni möödumist**, jätke unustatud tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast PREZISTA ja ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus PREZISTA ja ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut PREZISTA ja ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage PREZISTA võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage PREZISTA võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad vahel olla tõsised. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate PREZISTA võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, kontrollib teie arst teie vereanalüüse sagedamini, sest teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Rääkige oma arstiga maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest. Need võivad olla naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume (tee värvi) uriin, hele väljaheide, iiveldus, oksendamine, isu kadumine või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool ribide all.

Nahalööve (sagedasem, kui kasutatakse koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib olla ka harvaesineva raske seisundi sümptom. Oluline on rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Teie arst soovib, kuidas toimida sümptomitega või kas ravi PREZISTA'ga tuleb lõpetada.

Teised rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- kõhulahtisus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või pingetunne kõhus, seedehäire, kõhupuhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, uimasus, tuimus, käte või jalgade surisemine või valu, jõudluse kaotus, uinumiskraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, kiire südame töö
- naha tundlikkuse vähenemine või ebanormaalsus, torkimistunne, tähelepanuhäired, mälu kaotus, tasakaaluhäired
- raskendatud hingamine, kõha, verejooks ninast, kurguärritus
- mao või suupõletik, kõrvetised, öökimine, veriokse, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsused
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskendatud urineerimine, sage või liigne urineerimine, mõnikord öösiti
- nõgestõbi, tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse, ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juustekadu, akne, soomuseline nahk, küünte värvuse muutus
- lihaskrambid või -nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos (luude hõrenemine)
- kilpnäärme funktsiooni vähenemine, see on nähtav vereanalüüsis
- kõrge vererõhk, punetus
- punetavad või kuivad silmad
- palavik, vedelikupeetusest tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärritatus, valu
- nakkuse tunnused, lihtherpes
- erektsioonihäired, rinnanäärmete suurenemine meestel
- unehäired, unisus, depressioon, ärevus, ebanormaalsed unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- DRESS-i reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (liik valgeid vereliblesid) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele]
- südame lihaseinfarkt, aeglane südamerütm, südamepekslemine
- nägemishäired
- külmavärinad, ebanormaalne tunne
- segasusseisund või desorientatsioon, meeleolumuutused, rahutus
- minestus, epileptilised krambid, maitsetundlikkuse muutus või kadu
- haavandid suus, veriokse, huulepõletik, huulte kuivus, keelekatt
- vesine nohu
- nahahaavandid, naha kuivus
- lihaste või liigeste jäikus, liigesvalu kas koos põletikuga või ilma
- muutused mõnede vererakkude arvus või verekeemias. Neid võib näha vere ja/või uriinianalüüsides tulemustes. Neid selgitab teile arst. Näiteks: mõnede vere valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis kuuluvad samasse rühma PREZISTA'ga. Nendeks on:

- lihaskrambid, -hellus või -nõrkus. Harva on need lihaste häired olnud tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PREZISTA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

PREZISTA ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PREZISTA sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Iga tablett sisaldab 75 milligrammi darunaviiri etanolaadina.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat. Tableti polümeerikate sisaldab: polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk.

Kuidas PREZISTA välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega valge kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on märg TMC ja teisel 75. 480 tabletti plastmasspudelis.

PREZISTA on müügil ka 150 milligrammi, 400 milligrammi, 600 milligrammi ja 800 milligrammi suuruste õhukese polümeerikattega tablettide ja 100 milligrammi milliliitri kohta suukaudse suspensioonina.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PREZISTA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist
3. Kuidas PREZISTA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PREZISTA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on PREZISTA?

PREZISTA sisaldab toimeainena darunaviiri. PREZISTA on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. PREZISTA vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

PREZISTA't kasutatakse HIV-infektsiooniga täiskasvanute ning 3-aastaste ja vanemate ning vähemalt 15 kg kehakaaluga laste raviks, kes on juba kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid.

PREZISTA't peab võtma koos väikeses annuses ritonaviiri ja teiste HIV-vastaste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist

PREZISTA't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisatesti tegemine.

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõnede seedetrakti häirete raviks

<i>Kolhitsiin (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)</i>	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks
<i>Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin või sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesterooolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
<i>Kombinatsioonravim lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi PREZISTA'ga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige PREZISTA't naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne PREZISTA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

PREZISTA ei ravi HIV-nakkusest terveks.

PREZISTA't võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga.

PREZISTA't võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

PREZISTA't ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Informeerige arsti teil ENNE ravi ja ravi AJAL esinevatest haigustest

Veenduge, et vaatate üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Informeerige oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite PREZISTA't võtta.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **suhkurtõbi**. PREZISTA võib tõsta veresuhkru taset.
- Informeerige oma arsti otsekohe sellest, kui te märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ning kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu

- lihaskõrge, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **hemofiilia**. PREZISTA võib suurendada veritsusohu.
 - Informeerige oma arsti sellest, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
 - Informeerige oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnedel retroviirusvastast kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine ja suur kehamassi indeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Palun informeerige oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

PREZISTA't on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga PREZISTA kasutamise võimaluse üle.

Lapsed

PREZISTA't ei kasutata alla 3-aastastel või lastel, kes kaaluvad vähem kui 15 kg.

Muud ravimid ja PREZISTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** PREZISTA'ga. Need on loetletud eespool pealkirja all „**Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega:**“

Üldjuhul võib PREZISTA't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagoniste ja fusiooni inhibiitoreid). PREZISTA't koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi Pi-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV-i proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu palun öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda muud HIV-vastast ravimit ja teie arst juhendab teid hoolikalt, milliseid ravimeid võib kombineerida.

PREZISTA toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimet. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *fenobarbitaali, fenütoiini* (krampide ärahoidmiseks),
- *deksametasooni* (kortikosteroid),
- *efavirensit* (HIV-infektsioon),
- *rifapentiini, rifabutiini* (ravimid mõnede infektsioonide raviks, nt tuberkuloosi),
- *sakvinaaviiri* (HIV infektsioon).

PREZISTA võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- *amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda,
- *apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmne kõrvaltoimed,
- östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. PREZISTA võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid,
- *etüünüülöstradiool/drospirenoon*. PREZISTA võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimet,

- *atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks). Suurenenud võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim,
- *klaritromütsiin* (antibiootikum),
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ning ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all,
- *buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks),
- *salmeterool* (astmaravim),
- *artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat),
- *dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim),
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks),
- *glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks),
- *fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks),
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna PREZISTA ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *dabigatraanetekсилаати, edoksabaani, varfariini* (verehüübimise vähendamiseks),
- *alfentanüül* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides),
- *digoksiini* (teatud südameprobleemide raviks),
- *klaritromütsiini* (antibiootikum),
- *itrakonasooli, isavukonasooli, flukonasooli, posakonasooli, klotrimasooli* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist arsti poolt,
- *rifabutiini* (bakteriaalsete infektsioonide vastu),
- *sildenafil, vardenafiil, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks),
- *amitriptüliini, desipramiini, imipramiini, nortriptüliini, paroksetiini, sertraliini, trasodooni* (depressiooni ja ärevuse raviks),
- *maravirokit* (HIV infektsiooni raviks),
- *metadooni* (opioidsõltuvuse raviks),
- *karbamasepiini, klonasepaami* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks),
- *kolhitsiini* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks),
- *bosentaani* (ravim kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *buspiirooni, kloorasepaati, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, süstitavat midasolaami, zolpideemi* (rahustavad ained),
- *perfenasiini, risperidooni, tioridasiini* (psühhiaatriliste häirete raviks).

See **ei ole** ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida te võtate.

PREZISTA koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas PREZISTA’t võtta“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos kobitsistaadiga.

PREZISTA võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast PREZISTA võtmist pearinglust.

PREZISTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PREZISTA't võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on selles infolehes kirjas või nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi PREZISTA ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhise ta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel (vt tabel allpool).

See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 800 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju PREZISTA tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kehakaal	Üks PREZISTA annus on	Üks ritonaviiri^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes on varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel (vt järgnev tabel). Arst määrab, kas lapsele on kohane annustamine üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas. See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 600 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas või 800 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, mitu PREZISTA tabletti ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma. Saadaval on ka teiste tugevustega tabletid ja teie arst võib välja kirjutada teatud tablettide kombinatsiooni, et koostada kohane annustamisskeem.

Saadaval on ka PREZISTA suukaudne suspensioon. Teie arst otsustab, kas lapsele tuleks manustada PREZISTA tablette või suukaudset suspensiooni.

Kaks korda ööpäevas annustamine

Kehakaal:	Üks annus on:
15 kuni 30 kilogrammi	375 milligrammi PREZISTA't + 50 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
30 kuni 40 kilogrammi	450 milligrammi PREZISTA't + 60 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
rohkem kui 40 kilogrammi*	600 milligrammi PREZISTA't + 100 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas

* lastele vanuses 12 aastat ja vanematele kehakaaluga vähemalt 40 kilogrammi teeb kindlaks arst, kas võib kasutada PREZISTA't 800 milligrammi üks kord ööpäevas. Seda ei saa anda nende 150-milligrammiste tablettidega. Saada on teise tugevusega PREZISTA.

Üks kord ööpäevas annustamine

Kehakaal:	Üks PREZISTA annus on:	Üks ritonaviiri^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Juhised lastele

- Laps peab PREZISTA't võtma alati koos ritonaviiriga. PREZISTA ei toimi ilma ritonaviiritäi
- Laps peab võtma õiged annused PREZISTA't ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas või üks kord ööpäevas. Kui on määratud kaks korda ööpäevas võtmine, siis ühe annuse hommikul ja ühe annuse õhtul. Teie lapse arst määrab lapsele õige annustamisskeemi.
- Laps peab PREZISTA't võtma koos toiduga. PREZISTA ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu omadused ei ole olulised.
- Laps peab tabletid alla neelama joogiga, nt vee või piimaga.

Täiskasvanute annus, kui nad ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

Te vajate teistsugust PREZISTA annust, mida ei saa manustada nende 150 milligrammiste tablettidega. Saadaval on ka PREZISTA muud tugevused.

Täiskasvanute annus, kui nad on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

Annus on kas:

- 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas. VÕI
- 800 milligrammi PREZISTA't (2 tabletti, mis sisaldavad kumbki 400 mg PREZISTA't või 1 tabletti, mis sisaldab 800 mg PREZISTA't) koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. PREZISTA 400 milligrammised ja 800 milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult raviskeemi puhul 800 mg üks kord ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Juhised täiskasvanutele

- Võtke PREZISTA't alati koos ritonaviiriga. Ilma ritonaviiritäi
- Hommikul võtke 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Õhtul võtke 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke PREZISTA't koos toiduga. Ilma toiduta manustamisel ei ole PREZISTA toime piisav. Toidu omadused ei ole olulised.
- Neelake tabletid koos joogiga, nt vee või piimaga.
- PREZISTA 75 milligrammised ja 150 milligrammised tabletid ja suukaudne suspensioon annuses 100 milligrammi milliliitri kohta on välja töötatud lastel kasutamiseks, kuid neid võib mõnedel juhtudel kasutada ka täiskasvanutel.

Lastekindla korgi avamine



Plastmasspudelil on lastekindel kork, mis tuleb avada järgmiselt:

- Vajutage plastmassist keeratav kork alla, pöörates seda samal ajal vastupäeva.
- Eemaldage lahtikeeratud kork.

Kui te võtate PREZISTA't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate PREZISTA't võtta

Kui te märkate seda **6 tunni jooksul**, võtke kohe unustatud tabletid. Võtke need alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 6 tunni möödumist**, jätke unustatud tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast PREZISTA ja ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus PREZISTA ja ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut PREZISTA ja ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage PREZISTA võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage PREZISTA võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad vahel olla tõsised. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate PREZISTA võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, kontrollib teie arst teie vereanalüüse sagedamini, sest teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Rääkige oma arstiga maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest. Need võivad olla naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume (tee värvi) uriin, hele väljaheide, iiveldus, oksendamine, isu kadumine või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool ribide all.

Nahalööve (sagedasem, kui kasutatakse koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib olla ka harvaesineva raske seisundi sümptom. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Teie arst soovitab, kuidas toimida sümptomitega või kas ravi PREZISTA'ga tuleb lõpetada.

Teised rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- kõhulahtisus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või pingetunne kõhus, seedehäire, kõhupuhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, uimasus, tuimus, käte või jalgade surisemine või valu, jõudluse kaotus, uinumiskraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, kiire südametöö
- naha tundlikkuse vähenemine või ebanormaalsus, torkimistunne, tähelepanuhäired, mälukaotus, tasakaaluhäired
- raskendatud hingamine, kõha, verejooks ninast, kurguärritus
- mao- või suupõletik, kõrvetised, öökimine, veriokse, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsused
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskendatud urineerimine, sage või liigne urineerimine, mõnikord öösiti
- nõgestõbi, tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse, ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juustekadu, akne, soomuseline nahk, küünte värvuse muutus
- lihaskrambid või -nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos (luude hõrenemine)
- kilpnäärme funktsiooni vähenemine, see on nähtav vereanalüüsis
- kõrge vererõhk, punetus
- punetavad või kuivad silmad
- palavik, vedelikupeetusest tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärritatavus, valu
- nakkuse tunnused, lihtherpes
- ereksioonihäired, rinnanäärmete suurenemine meestel
- unehäired, unisus, depressioon, ärevus, ebanormaalsed unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- DRESS-i reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (liik valgeid vereliblesid) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele]
- südamelihaseinfarkt, aeglane südamerütm, südamepekslemine
- nägemishäired
- külmavärinad, ebanormaalne tunne
- segasusseisund või desorientatsioon, meeleolumuutused, rahutus
- minestus, epileptilised krambid, maitsetundlikkuse muutus või kadu
- haavandid suus, veriokse, huulepõletik, huulte kuivus, keelekatt
- vesine nohu
- nahahaavandid, naha kuivus
- lihaste või liigeste jäikus, liigesvalu kas koos põletikuga või ilma
- muutused mõnede vererakkude arvus või verekeemias. Neid võib näha vere ja/või uriinianalüüsides tulemustes. Neid selgitab teile arst. Näiteks: mõnede vere valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis kuuluvad samasse rühma PREZISTA'ga. Nendeks on:

- lihaskrambid, -hellus või -nõrkus. Harva on need lihaste häired olnud tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PREZISTA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

PREZISTA ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PREZISTA sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Iga tablett sisaldab 150 milligrammi darunaviiri etanolaadina.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat. Tableti polümeerikate sisaldab: polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk.

Kuidas PREZISTA välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega valge ovaalse kujuga tablett, mille ühel küljel on märged TMC ja teisel 150. 240 tabletti plastmasspudelis.

PREZISTA on müügil ka 75 milligrammi, 400 milligrammi, 600 milligrammi ja 800 milligrammi suuruste õhukese polümeerikattega tablettide tablettide ja 100 milligrammi milliliitri kohta suukaudse suspensioonina.

Müügiloa hoidja

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PREZISTA 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist
3. Kuidas PREZISTA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PREZISTA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on PREZISTA?

PREZISTA sisaldab toimeainena darunaviiri. PREZISTA on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. PREZISTA vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

PREZISTA 400-milligrammiseid tablette kasutatakse HIV-infektsiooniga täiskasvanute ja laste (3-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 40 kilogrammi) raviks

- kes ei ole varem kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid
- teatud patsientide raviks, kes on varem kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid (selle teeb kindlaks teie arst).

PREZISTA't peab võtma koos väikeses annuses kobitsistaadi või ritonaviiri ja teiste HIV-vastaste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist

PREZISTA't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või kobitsistaadi või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisatesti tegemine.

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafiil</i>	erektsoonihäirete raviks
<i>Astemisool või terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam ja suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõnede seedetrakti häirete raviks
<i>Kolhitsiin (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)</i>	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks
<i>Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin või sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesterooolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi PREZISTA'ga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige PREZISTA't naistepuna ürta (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne PREZISTA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

PREZISTA ei ravi HIV-nakkusest terveks.

PREZISTA't võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga.

PREZISTA't võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

PREZISTA't ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Informeerige arsti teil ENNE ravi ja ravi AJAL esinevatest haigustest

Veenduge, et vaatate üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Informeerige oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite PREZISTA't võtta.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **suhkurtõbi**. PREZISTA võib tõsta veresuhkru taset.
- Informeerige oma arsti otsekohe sellest, kui te märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugemalearenenud HIV-infektsioon ning kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades

organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **hemofiilia**. PREZISTA võib suurendada verisusohu.
- Informeerige oma arsti sellest, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Informeerige oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnedel retroviirusvastast kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine ja suur kehamassi indeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Palun informeerige oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

PREZISTA't on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga PREZISTA kasutamise võimaluse üle.

Lapsed ja noorukid

PREZISTA 400-milligrammiseid tablette ei kasutata alla 3-aastastel ja lastel, kes kaaluvad vähem kui 40 kilogrammi.

Muud ravimid ja PREZISTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** PREZISTA'ga. Need on loetletud eespool pealkirja all „**Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega:**“

Üldjuhul võib PREZISTA't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagonistide ja fusiooni inhibiitoreid). PREZISTA't koos kobitsistaadi või ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV-i proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu palun öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda muud HIV-vastast ravimit ja teie arst juhendab teid hoolikalt, milliseid ravimeid võib kombineerida.

PREZISTA toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimet. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *fenobarbitaali, fenütoiini* (krampide ärahoidmiseks),
- *deksametasooni* (kortikosteroid),
- *efavirensit* (HIV-infektsioon),
- *rifapentiini, rifabutiini* (ravimid mõnede infektsioonide raviks, nt tuberkuloosi),
- *sakvinaaviiri* (HIV infektsioon).

PREZISTA võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- *amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda,
- *apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmned kõrvaltoimed,

- östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. PREZISTA võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid,
- *etüinüülöstradiool/drospirenoon*. PREZISTA võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel,
- *atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroollitaseme langetamiseks). Suurenenud võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim,
- *klaritromütsiin* (antibiootikum),
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ning ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all,
- *buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks),
- *salmeterool* (astmaravim),
- *artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat),
- *dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim),
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks),
- *glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks),
- *fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks),
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna PREZISTA ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *dabigatraaneteksilaaati, edoksabaani, varfariini* (verehüübimise vähendamiseks),
- *alfentaniili* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides),
- *digoksiini* (teatud südamehaiguste raviks),
- *klaritromütsiini* (antibiootikum),
- *itrakonasooli, isavukonasooli, flukonasooli, posakonasooli, klotrimasooli* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist arsti poolt,
- *rifabutiini* (bakteriaalsete infektsioonide vastu),
- *sildenafil, vardenafiili, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu korral),
- *amitriptüliini, desipramiini, imipramiini, nortriptüliini, paroksetiini, sertraliini, trasadooni* (depressiooni ja ärevuse raviks),
- *maravirokit* (HIV infektsiooni raviks),
- *metadooni* (opioidsõltuvuse raviks),
- *karbamasepiini, klonasepaami* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks),
- *kolhitsiini* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks),
- *bosentaani* (ravim kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *buspiirooni, kloorasepaati, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, süstitavat midasolaami, zolpideemi* (rahustavad ained),
- *perfenasiini, risperidooni, tioridasiini* (psühhiaatriliste häirete raviks),
- *metformiini* (2. tüüpi diabeedi raviks).

See **ei ole** ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida te võtate.

PREZISTA koos toidu ja joogiga
Vt lõik 3 „Kuidas PREZISTA’t võtta“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos kobitsistaadiga.

PREZISTA võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast PREZISTA võtmist pearinglust.

PREZISTA tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

PREZISTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PREZISTA’t võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on selles infolehes kirjas või nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhusteta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

PREZISTA 400 milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult 800 mg üks kord ööpäevas raviskeemi korral manustatava annuse koostamiseks.

Annus täiskasvanutele, kes ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks arst)

PREZISTA tavaline annus on 800 milligrammi (2 tabletti, mis sisaldavad 400 milligrammi PREZISTA’t või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg PREZISTA’t) üks kord ööpäevas.

Te peate PREZISTA’t võtma iga päev ja alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 milligrammi ritonaviiri ja toiduga. Ilma kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduga ei avalda PREZISTA õiget toimet. Te peate 30 minutit enne PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist midagi sööma. See, mida te sööte, ei ole oluline.

Isegi kui te tunnete ennast paremini, ärge lõpetage PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Juhised täiskasvanutele

- Võtke üks kord ööpäevas kaks 400 milligrammist tabletti, iga päev samal ajal.
- Võtke PREZISTA’t alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke PREZISTA’t koos toiduga.
- Neelake tabletid alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse koos PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiriga, nii nagu arst on soovitanud.

- PREZISTA 100 milligrammi milliliitris sisaldav suukaudne suspensioon on välja töötatud kasutamiseks lastel, ent seda võib mõningatel juhtudel kasutada ka täiskasvanutel.

Annus täiskasvanutele, kes on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks arst)

Annus on kas:

- 800 milligrammi PREZISTA't (2 tabletti, mis sisaldavad kumbki 400 mg PREZISTA't või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg PREZISTA't) koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.
VÕI
- 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi ja kes ei ole varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

- Tavaline PREZISTA annus on 800 milligrammi (2 tabletti, mis sisaldavad 400 mg PREZISTA't või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg PREZISTA't) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi ja kes on varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Annus on kas:

- 800 milligrammi PREZISTA't (2 tabletti, mis sisaldavad kumbki 400 mg PREZISTA't, või üks tablett, mis sisaldab 800 mg PREZISTA't) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.
VÕI
- 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Manustamise juhised koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi

- Võtke 800 milligrammi PREZISTA't (kaks 400-milligrammist või üks 800-milligrammine tablett PREZISTA't) iga päev samal ajal.
- Võtke PREZISTA't alati koos 100 milligrammi ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga.
- Võtke PREZISTA't koos toiduga.
- Neelake tabletid alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse koos PREZISTA ja ritonaviiri või kobitsistaadiga, nii nagu arst on soovitanud.

Lastekindla korgi avamine



Plastmasspudelil on lastekindel kork, mida peab avama järgmiselt:

- Vajutage plastmassist keeratav kork alla, pöörates seda samal ajal vastupäeva.
- Eemaldage lahtikeeratud kork.

Kui te võtate PREZISTA't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate PREZISTA't võtta

Kui te märkate seda **12 tunni jooksul**, võtke kohe unustatud tabletid. Võtke need alati koos kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 12 tunni möödumist**, jätke

unustatud tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage PREZISTA võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage PREZISTA võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad vahel olla tõsised. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate PREZISTA võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, kontrollib teie arst teie vereanalüüse sagedamini, sest teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Rääkige oma arstiga maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest. Need võivad olla naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume (tee värvi) uriin, hele väljaheide, iiveldus, oksendamine, isu kadumine või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool ribide all.

Nahalööve (sagedasem, kui kasutatakse koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib olla ka harvaesineva raske seisundi sümptom. Oluline on rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Teie arst soovib, kuidas toimida sümptomitega või kas ravi PREZISTA'ga tuleb lõpetada.

Teised rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- kõhulahtisus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või pingetunne kõhus, seedehäire, kõhupuhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, uimasus, tuimus, käte või jalgade surisemine või valu, jõudluse kaotus, uinumisraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, kiire südame töö
- naha tundlikkuse vähenemine või ebanormaalsus, torkimistunne, tähelepanuhäired, mälu kaotus, tasakaaluhäired
- raskendatud hingamine, köha, verejooks ninast, kurguärritus

- mao- või suupõletik, kõrvetised, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsused
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskendatud urineerimine, sage või liigne urineerimine, mõnikord öösi
- nõgestõbi, tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse, ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juustekadu, akne, soomuseline nahk, küünte värvuse muutus
- lihasvalu, lihaskrambid või -nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos (luude hõrenemine)
- kilpnäärme funktsiooni vähenemine, see on nähtav vereanalüüsis
- kõrge vererõhk, punetus
- punetavad või kuivad silmad
- palavik, vedelikupeetusest tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärritatus, valu
- nakkuse tunnused, lihtherpes
- ereksioonihäired, rinnanäärmete suurenemine meestel
- unehäired, unisus, depressioon, ärevus, ebanormaalsed unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- DRESS-i reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (liik valgeid vereliblesid) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele]
- südamelihaseinfarkt, aeglane südamerütm, südamepekslemine
- nägemishäired
- külmavärinad, ebanormaalne tunne
- segasusseisund või desorientatsioon, meeleolumuutused, rahutus
- minestus, epileptilised krambid, maitsetundlikkuse muutus või kadu
- haavandid suus, veriokse, huulepõletik, huulte kuivus, keelekatt
- vesine nohu
- nahahaavandid, naha kuivus
- lihaste või liigeste jäikus, liigesvalu kas koos põletikuga või ilma
- muutused mõnede vererakkude arvus või verekeemias. Neid võib näha vere ja/või uriinianalüüside tulemustes. Neid selgitab teile arst. Näiteks: mõnede vere valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis kuuluvad samasse rühma PREZISTA'ga. Nendeks on:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harva on need lihaste häired olnud tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PREZISTA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

PREZISTA ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PREZISTA sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Iga tablett sisaldab 400 milligrammi darunaviiri etanolaadina.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat. Tableti polümeerikate sisaldab: polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk, päikeseloojangukollane FCF (E110).

Kuidas PREZISTA välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega heleoranž ovaalse kujuga tablett, mille ühel küljel on märged TMC ja teisel 400MG. 60 tabletti plastmasspudelis.

PREZISTA on müügil ka 75 milligrammi, 150 milligrammi, 600 milligrammi ja 800 milligrammi suuruste õhukese polümeerikattega tablettide ja 100 milligrammi milliliitri kohta suukaudse suspensioonina.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PREZISTA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist
3. Kuidas PREZISTA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PREZISTA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on PREZISTA?

PREZISTA sisaldab toimeainena darunaviiri. PREZISTA on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. PREZISTA vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

PREZISTA't kasutatakse HIV-infektsiooniga täiskasvanute ning 3-aastaste ja vanemate ja vähemalt 15 kg kehakaaluga laste raviks, kes on juba kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid.

PREZISTA't peab võtma koos väikeses annuses ritonaviiri ja teiste HIV-vastaste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist

PREZISTA't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisatesti tegemine.

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõnede seedetrakti häirete raviks

<i>Kolhitsiin (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)</i>	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks
<i>Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin või sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesterooolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
<i>Kombinatsioonravim lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi PREZISTA'ga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige PREZISTA't naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne PREZISTA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

PREZISTA ei ravi HIV-nakkusest terveks.

PREZISTA't võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga.

PREZISTA't võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

PREZISTA't ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Informeerige arsti teil ENNE ravi ja ravi AJAL esinevatest haigustest

Veenduge, et vaatate üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Informeerige oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite PREZISTA't võtta.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **suhkurtõbi**. PREZISTA võib tõsta veresuhkru taset.
- Informeerige oma arsti otsekohe sellest, kui te märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ning kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu

- lihaskõrge, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **hemofiilia**. PREZISTA võib suurendada veritsusohu.
 - Informeerige oma arsti sellest, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
 - Informeerige oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnedel retroviirusvastast kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine ja suur kehamassi indeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Palun informeerige oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

PREZISTA't on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga PREZISTA kasutamise võimaluse üle.

Lapsed

PREZISTA't ei kasutata alla 3-aastastel või lastel, kes kaaluvad vähem kui 15 kg.

Muud ravimid ja PREZISTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** PREZISTA'ga. Need on loetletud eespool pealkirja all „**Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega:**“

Üldjuhul võib PREZISTA't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagoniste ja fusiooni inhibiitoreid). PREZISTA't koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV-i proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu palun öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda muud HIV-vastast ravimit ja teie arst juhendab teid hoolikalt, milliseid ravimeid võib kombineerida.

PREZISTA toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimet. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *fenobarbitaali, fenütoiini* (krampide ärahoidmiseks),
- *deksametasooni* (kortikosteroid),
- *efavirensit* (HIV-infektsioon),
- *rifapentiini, rifabutiini* (ravimid mõnede infektsioonide raviks, nt tuberkuloosi),
- *sakvinaaviiri* (HIV infektsioon).

PREZISTA võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- *amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolol, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda,
- *apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmne kõrvaltoimed,
- östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. PREZISTA võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid,
- *etüünüülöstradiool/drospirenoon*. PREZISTA võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimet,

- *atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks ravimid). Suurenedal võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim,
- *klaritromütsiin* (antibiootikum),
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigete ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ning ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all,
- *buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks),
- *salmeterool* (astmaravim),
- *artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat),
- *dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim),
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks),
- *glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks),
- *fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks),
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna PREZISTA ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *dabigatraaneteksilati, edoksabaani, varfariini* (verehüübimise vähendamiseks),
- *alfentanüül* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides),
- *digoksiini* (teatud südameprobleemide raviks),
- *klaritromütsiini* (antibiootikum),
- *itakonasooli, isavukonasooli, flukonasooli, posakonasooli, klotrimasooli* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist arsti poolt,
- *rifabutiini* (bakteriaalsete infektsioonide vastu),
- *sildenafil, vardenafiil, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks),
- *amitriptüliini, desipramiini, imipramiini, nortriptüliini, paroksetiini, sertraliini, trasodooni* (depressiooni ja ärevuse raviks),
- *maravirokit* (HIV infektsiooni raviks),
- *metadooni* (opioidsõltuvuse raviks),
- *karbamasepiini, klonasepaami* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks),
- *kolhitsiini* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks),
- *bosentaani* (ravim kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *buspiirooni, kloorasepaati, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, süstitavat midasolaami, zolpideemi* (rahustavad ained),
- *perfenasiini, risperidooni, tiordasiini* (psühhiaatriliste häirete raviks).

See ei ole ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida te võtate.

PREZISTA koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas PREZISTA’t võtta“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos kobitsistaadiga.

PREZISTA võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast PREZISTA võtmist pearinglust.

PREZISTA tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

PREZISTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PREZISTA't võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on selles infolehes kirjas või nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi PREZISTA ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhisea annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Täiskasvanute annus, kui nad ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

Te vajate teistsugust PREZISTA annust, mida ei saa manustada nende 600 milligrammiste tablettidega. Saadaval on ka PREZISTA muud tugevused.

Täiskasvanute annus, kui nad on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

Annus on kas:

- 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.
VÕI
- 800 milligrammi PREZISTA't (2 tabletti, mis sisaldavad kumbki 400 mg PREZISTA't, või üks tablett, mis sisaldab 800 mg PREZISTA't) koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.
PREZISTA 400 milligrammised ja 800 milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult raviskeemi puhul 800 mg üks kord ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Juhised täiskasvanutele

- Võtke PREZISTA't alati koos ritonaviiriga. Ilma ritonaviirita manustamisel ei ole PREZISTA toime piisav.
- Hommikul võtke üks 600 milligrammine PREZISTA tablett koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Õhtul võtke üks 600 milligrammine PREZISTA tablett koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke PREZISTA't koos toiduga. Ilma toiduta manustamisel ei ole PREZISTA toime piisav. Toidu omadused ei ole olulised.
- Neelake tabletid koos joogiga, nt vee või piimaga.
- PREZISTA 75 milligrammised ja 150 milligrammised tabletid ja suukaudne suspensioon annuses 100 milligrammi milliliitri kohta on välja töötatud lastel kasutamiseks, kuid neid võib mõnedel juhtudel kasutada ka täiskasvanutel.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel (vt tabel allpool).

See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 800 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju PREZISTA tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kehakaal	Üks PREZISTA annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi (
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes on varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel (vt tabel allpool). Arst määrab, kas lapsele on kohane annustamine üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas. See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 600 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas või 800 mg PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Arst ütleb teile, mitu PREZISTA tabletti ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma. Sobivate raviskeemide koostamiseks on saadaval väiksema tugevusega tabletid. Saadaval on ka PREZISTA suukaudne suspensioon. Teie arst otsustab, kas lapsele tuleks manustada PREZISTA tablette või suukaudset suspensiooni.

Kaks korda ööpäevas annustamine

Kehakaal	Üks annus on
15 kuni 30 kilogrammi	375 milligrammi PREZISTA't + 50 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
30 kuni 40 kilogrammi	450 milligrammi PREZISTA't + 60 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
rohkem kui 40 kilogrammi*	600 milligrammi PREZISTA't + 100 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas

* lastele vanuses 12 aastat ja vanematele kehakaaluga vähemalt 40 kilogrammi teeb kindlaks arst, kas võib kasutada PREZISTA't 800 milligrammi üks kord ööpäevas. Seda ei saa anda nende 600-milligrammist tablettidega. Saada on teise tugevusega PREZISTA.

Üks kord ööpäevas annustamine

Kehakaal	Üks PREZISTA annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Juhised lastele

- Laps peab PREZISTA't võtma alati koos ritonaviiriga. PREZISTA ei toimi ilma ritonaviiritäi
- Laps peab võtma õiged annused PREZISTA't ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas või üks kord ööpäevas. Kui on määratud kaks korda ööpäevas võtmine, siis ühe annuse hommikul ja ühe annuse õhtul. Teie lapse arst määrab lapsele õige annustamiskeemi.
- Laps peab PREZISTA't võtma koos toiduga. PREZISTA ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu omadused ei oleolulised.
- Laps peab tabletid alla neelama joogiga, nt vee või piimaga.
- PREZISTA 75 milligrammi ja 150 milligrammi tabletid ning 100 milligrammi milliliitri kohta suukaudne suspensioon on välja töötatud kasutamiseks vähem kui 40 kilogrammi kaaluvatel lastel, kuid neid võib kasutada ka muudel juhtudel.

Lastekindla korgi avamine



Plastmasspudelil on lastekindel kork, mis tuleb avada järgmiselt:

- Vajutage plastmassist keeratav kork alla, pöörates seda samal ajal vastupäeva.
- Eemaldage lahtikeeratud kork.

Kui te võtate PREZISTA't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate PREZISTA't võtta

Kui te märkate seda **6 tunni jooksul**, võtke kohe unustatud annus sisse. Võtke see alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 6 tunni möödumist**, jätke unustatud tablett võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast PREZISTA ja ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus PREZISTA ja ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut PREZISTA ja ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage PREZISTA võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage PREZISTA võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad vahel olla tõsised. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate PREZISTA võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, kontrollib teie arst teie vereanalüüse sagedamini, sest teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Rääkige oma arstiga maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest. Need võivad olla naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume (tee värvi) uriin, hele väljaheide, iiveldus, oksendamine, isu kadumine või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool ribide all.

Nahalööve (sagedasem, kui kasutatakse koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib olla ka harvaesineva raske seisundi sümptom. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Teie arst soovitab, kuidas toimida sümptomitega või kas ravi PREZISTA'ga tuleb lõpetada.

Teised rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- kõhulahtisus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või pingetunne kõhus, seedehäire, kõhupuhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, uimasus, tuimus, käte või jalgade surisemine või valu, jõudluse kaotus, uinumisraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, kiire südametöö
- naha tundlikkuse vähenemine või ebanormaalsus, torkimistunne, tähelepanuhäired, mälukaotus, tasakaaluhäired
- raskendatud hingamine, kõha, verejooks ninast, kurguärritus
- mao- või suupõletik, kõrvetised, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, rõhitud
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskendatud urineerimine, sage või liigne urineerimine, mõnikord öösiti
- nõgestõbi, tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse, ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juustekadu, akne, soomuseline nahk, küünte värvuse muutus
- lihaskrambid või -nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos (luude hõrenemine)
- kilpnäärme funktsiooni vähenemine, see on nähtav vereanalüüsis
- kõrge vererõhk, punetus
- punetavad või kuivad silmad
- palavik, vedelikupeetusest tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärritatus, valu
- nakkuse tunnused, lihtherpes
- erektsioonihäired, rinnanäärmete suurenemine meestel
- unehäired, unisus, depressioon, ärevus, ebanormaalsed unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- DRESS-i reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, väsimus, näo või lõmfisõlmede turse, eosinofiilide (liik valgeid vereliblesid) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele]
- südamelihaseinfarkt, aeglane südamerütm, südamepekslemine
- nägemishäired
- külmavärinad, ebanormaalne tunne
- segasusseisund või desorientatsioon, meeleolumuutused, rahutus
- minestus, epileptilised krambid, maitsetundlikkuse muutus või kadu
- haavandid suus, veriokse, huulepõletik, huulte kuivus, keelekatt
- vesine nohu
- nahaavandid, naha kuivus
- lihaste või liigeste jäikus, liigesvalu kas koos põletikuga või ilma
- muutused mõnede vererakkude arvus või verekeemias. Neid võib näha vere ja/või uriinianalüüsides tulemustes. Neid selgitab teile arst. Näiteks: mõnede vere valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis kuuluvad samasse rühma PREZISTA'ga. Nendeks on:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harva on need lihaste häired olnud tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PREZISTA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

PREZISTA ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PREZISTA sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Iga tablett sisaldab 600 milligrammi darunaviiri etanolaadina.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat. Tableti polümeerikate sisaldab: polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk, päikeseloojangukollane FCF (E110).

Kuidas PREZISTA välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega oranž ovaalse kujuga tablett, mille ühel küljel on märged TMC ja teisel 600MG. 60 tabletti plastmasspudelis.

PREZISTA on müügil ka 75 milligrammi, 150 milligrammi, 400 milligrammi ja 800 milligrammi suuruste õhukese polümeerikattega tablettide ja 100 milligrammi milliliitri kohta suukaudse suspensioonina.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PREZISTA 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist
3. Kuidas PREZISTA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PREZISTA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PREZISTA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on PREZISTA?

PREZISTA sisaldab toimeainena darunaviiri. PREZISTA on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. PREZISTA vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

PREZISTA 800-milligrammiseid tablette kasutatakse HIV-infektsiooniga täiskasvanute ja laste (3-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 40 kilogrammi) raviks

- kes ei ole varem kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid
- teatud patsientide raviks, kes on varem kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid (selle teeb kindlaks teie arst).

PREZISTA't peab võtma koos väikeses annuses kobitsistaadi või ritonaviiri ja teiste HIV-vastaste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne PREZISTA võtmist

PREZISTA't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või kobitsistaadi või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisatesti tegemine.

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafiil</i>	ereksioonihäirete raviks
<i>Astemisool või terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam ja suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõnede seedetrakti häirete raviks
<i>Kolhitsiin (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)</i>	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks
<i>Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin või sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesterooolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi PREZISTA'ga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige PREZISTA't naistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne PREZISTA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

PREZISTA ei ravi HIV-nakkusest terveks.

PREZISTA't võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga.

PREZISTA't võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

PREZISTA't ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Informeerige arsti teil ENNE ravi ja ravi AJAL esinevatest haigustest

Veenduge, et vaatate üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Informeerige oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite PREZISTA't võtta.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **suhkurtõbi**. PREZISTA võib tõsta veresuhkru taset.
- Informeerige oma arsti otsekohe sellest, kui te märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugemalearenenud HIV-infektsioon ning kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades

organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **hemofiilia**. PREZISTA võib suurendada veritsusohu.
- Informeerige oma arsti sellest, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Informeerige oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnedel retroviirusvastast kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine ja suur kehamassi indeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Palun informeerige oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

PREZISTA't on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga PREZISTA kasutamise võimaluse üle.

Lapsed ja noorukid

PREZISTA 800-milligrammiseid tablette ei kasutata alla 3-aastastel ja lastel, kes kaaluvad vähem kui 40 kilogrammi.

Muud ravimid ja PREZISTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** PREZISTA'ga. Need on loetletud eespool pealkirja all „**Ärge kasutage PREZISTA't koos järgmiste ravimitega:**“

Üldjuhul võib PREZISTA't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagonistide ja fusiooni inhibiitoreid). PREZISTA't koos kobitsistaadi või ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV-i proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu palun öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda muud HIV-vastast ravimit ja teie arst juhendab teid hoolikalt, milliseid ravimeid võib kombineerida.

PREZISTA toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimet. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *fenobarbitaali, fenütoiini* (krampide ärahoidmiseks),
- *deksametasooni* (kortikosteroid),
- *efavirensit* (HIV-infektsioon),
- *rifapentiini, rifabutiini* (ravimid mõnede infektsioonide raviks, nt tuberkuloosi),
- *sakvinaaviiri* (HIV infektsioon).

PREZISTA võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- *amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda,
- *apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmned kõrvaltoimed,

- östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. PREZISTA võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid,
- *etüinüülöstradiool/drospirenoon*. PREZISTA võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel,
- *atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroollitaseme langetamiseks). Suurenenud võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroollitaset langetav ravim on antud olukorras parim,
- *klaritromütsiin* (antibiootikum),
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ning ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all,
- *buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks),
- *salmeterool* (astmaravim),
- *artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat),
- *dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim),
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks),
- *glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks),
- *fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks),
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna PREZISTA ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *dabigatraaneteksilaaati, edoksabaani, varfariini* (verehüübimise vähendamiseks),
- *alfentaniili* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides),
- *digoksiini* (teatud südamehaiguste raviks),
- *klaritromütsiini* (antibiootikum),
- *itrakonasooli, isavukonasooli, flukonasooli, posakonasooli, klotrimasooli* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist arsti poolt,
- *rifabutiini* (bakteriaalsete infektsioonide vastu),
- *sildenafil, vardenafiili, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu korral),
- *amitriptüliini, desipramiini, imipramiini, nortriptüliini, paroksetiini, sertraliini, trasodooni* (depressiooni ja ärevuse raviks),
- *maravirokit* (HIV infektsiooni raviks),
- *metadooni* (opioidsõltuvuse raviks),
- *karbamasepiini, klonasepaami* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks),
- *kolhitsiini* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks),
- *bosentaani* (ravim kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *buspiirooni, kloorasepaati, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, süstitavat midasolaami, zolpideemi* (rahustavad ained),
- *perfenasiini, risperidooni, tioridasiini* (psühhiaatriliste häirete raviks),
- *metformiini* (2. tüüpi diabeedi raviks).

See **ei ole** ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida te võtate.

PREZISTA koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas PREZISTA’t võtta“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta PREZISTA’t koos kobitsistaadiga.

PREZISTA võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast PREZISTA võtmist pearinglust.

PREZISTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PREZISTA’t võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on selles infolehes kirjas või nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhusteta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

PREZISTA 800 milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult üks kord ööpäevas.

Annus täiskasvanutele, kes ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks arst)

PREZISTA tavaline annus on 800 milligrammi (2 tabletti, mis sisaldavad 400 milligrammi PREZISTA’t või 1 tablett, mis sisaldab 800 milligrammi PREZISTA’t) üks kord ööpäevas.

Te peate PREZISTA’t võtma iga päev ja alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 milligrammi ritonaviiri ja toiduga. Ilma kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduga ei avalda PREZISTA õiget toimet. Te peate 30 minutit enne PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist midagi sööma. See, mida te sööte, ei ole oluline.

Isegi kui te tunnete ennast paremini, ärge lõpetage PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Juhised täiskasvanutele

- Võtke üks kord ööpäevas üks 800 milligrammine tablett, iga päev samal ajal.
- Võtke PREZISTA’t alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke PREZISTA’t koos toiduga.
- Neelake tablett alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse koos PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiriga, nii nagu arst on soovitanud.
- PREZISTA 100 milligrammi milliliitris sisaldav suukaudne suspensioon on välja töötatud kasutamiseks lastel, ent seda võib mõningatel juhtudel kasutada ka täiskasvanutel.

Annus täiskasvanutele, kes on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks arst)

Annus on kas:

- 800 milligrammi PREZISTA't (2 tabletti, mis sisaldavad kumbki 400 mg PREZISTA't, või üks tablett, mis sisaldab 800 mg PREZISTA't) koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.
VÕI
- 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi ja kes ei ole varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

- Tavaline PREZISTA annus on 800 milligrammi (2 tabletti, mis sisaldavad 400 mg PREZISTA't või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg PREZISTA't) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi ja kes on varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Annus on kas:

- 800 milligrammi PREZISTA't (2 tabletti, mis sisaldavad kumbki 400 mg PREZISTA't, või üks tablett, mis sisaldab 800 mg PREZISTA't) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.
VÕI
- 600 milligrammi PREZISTA't koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Manustamise juhised kos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi

- Võtke 800 milligrammi PREZISTA't (kaks 400-milligrammist või üks 800-milligrammine tablett PREZISTA't) iga päev samal ajal.
- Võtke PREZISTA't alati koos 100 milligrammi ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga.
- Võtke PREZISTA't koos toiduga.
- Neelake tabletid alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse koos PREZISTA ja ritonaviiri või kobitsistaadiga, nii nagu arst on soovitanud.

Lastekindla korgi avamine



Plastmasspudelil on lastekindel kork, mida peab avama järgmiselt:

- Vajutage plastmassist keeratav kork alla, pöörates seda samal ajal vastupäeva.
- Eemaldage lahtikeeratud kork.

Kui te võtate PREZISTA't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate PREZISTA't võtta

Kui te märkate seda **12 tunni jooksul**, võtke kohe unustatud tabletid. Võtke need alati koos kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 12 tunni möödumist**, jätke unustatud tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut PREZISTA ja kobitsistaadi või ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage PREZISTA võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage PREZISTA võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad vahel olla tõsised. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate PREZISTA võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, kontrollib teie arst teie vereanalüüse sagedamini, sest teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Rääkige oma arstiga maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest. Need võivad olla naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume (tee värvi) uriin, hele väljaheide, iiveldus, oksendamine, isu kadumine või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool ribide all.

Nahalööve (sagedasem, kui kasutatakse koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib olla ka harvaesineva raske seisundi sümptom. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Teie arst soovitab, kuidas toimida sümptomitega või kas ravi PREZISTA'ga tuleb lõpetada.

Teised rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või pingetunne kõhus, seedehäire, kõhupuhitus.
- peavalu, väsimus, pearinglus, uimasus, tuimus, käte või jalgade surisemine või valu, jõudluse kaotus, uinumisraskused.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, kiire südametöö.
- naha tundlikkuse vähenemine või ebanormaalsus, torkimistunne, tähelepanuhäired, mälukaotus, tasakaaluhäired.
- raskendatud hingamine, köha, verejooks ninast, kurguärritus.
- mao- või suupõletik, kõrvetised, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsused.
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskendatud urineerimine, sage või liigne urineerimine, mõnikord öösi.

- nõgestõbi, tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse, ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juustekadu, akne, soomuseline nahk, küünte värvuse muutus.
- lihasvalu, lihaskrambid või -nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos (luude hõrenemine).
- kilpnäärme funktsiooni vähenemine. See on nähtav vereanalüüsis.
- kõrge vererõhk, punetus.
- punetavad või kuivad silmad.
- palavik, vedelikupeetusest tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärritatus, valu.
- nakkuse tunnused, lihtherpes.
- erektsioonihäired, rinnanäärmete suurenemine meestel.
- unehäired, unisus, depressioon, ärevus, ebanormaalsed unenäod, seksuaaltungi vähenemine.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- DRESS-i reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (liik valgeid vereliblesid) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele].
- südamelihaseinfarkt, aeglane südamerütm, südamepekslemine.
- nägemishäired.
- külmavärinad, ebanormaalne tunne.
- segasusseisund või desorientatsioon, meeleolumuutused, rahutus.
- minestus, epileptilised krambid, maitsetundlikkuse muutus või kadu.
- haavandid suus, veriokse, huulepõletik, huulte kuivus, keelekatt.
- vesine nohu.
- nahahaavandid, naha kuivus.
- lihaste või liigeste jäikus, liigesvalu kas koos põletikuga või ilma.
- muutused mõnede vererakkude arvus või verekeemias. Neid võib näha vere ja/või uriinianalüüsides tulemustes. Neid selgitab teile arst. Näiteks: mõnede vere valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis kuuluvad samasse rühma PREZISTA'ga. Nendeks on:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harva on need lihaste häired olnud tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PREZISTA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

PREZISTA ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PREZISTA sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Iga tablett sisaldab 800 milligrammi darunaviiri etanolaadina.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat, hüpromelloos. Tableti polümeerikate sisaldab: polü(vinüülalkohol) – osaliselt hüdrolüüsitud, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk, punane raudoksiid (E172).

Kuidas PREZISTA välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tumepunane ovaalse kujuga tablett, mille ühel küljel on märged T ja teisel 800. 30 tabletti plastmasspudelis. PREZISTA 800 mg tabletid on müügil pakendites, mis sisaldavad 1 või 3 pudelit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

PREZISTA on müügil ka 75 milligrammi, 150 milligrammi, 400 milligrammi ja 600 milligrammi suuruste õhukese polümeerikattega tablettide ja 100 milligrammi milliliitri kohta suukaudse suspensioonina.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.