

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PREZISTA 100 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 100 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) 3,43 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Bijela do gotovo bijela, neprozirna suspenzija

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PREZISTA, primijenjena istodobno s niskom dozom ritonavira, indicirana je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i tjelesne težine najmanje 15 kg (vidjeti dio 4.2).

PREZISTA, primijenjena istodobno s kobicistatom, indicirana je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine najmanje 40 kg) (vidjeti dio 4.2).

Pri donošenju odluke o početku liječenja lijekom PREZISTA primjenjenog istodobno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, mora se pažljivo razmotriti dosadašnje liječenje pojedinog bolesnika i obrasce mutacija povezanih s različitim lijekovima. Smjernice za primjenu lijeka PREZISTA moraju se temeljiti na genotipskim i fenotipskim pretragama (kada su dostupne) kao i dosadašnjem liječenju (vidjet dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije. Nakon početka terapije lijekom PREZISTA, bolesnicima se mora savjetovati da ne mijenjaju doziranje, oblik doze ili prekidaju terapiju, bez da o tome nisu razgovarali s liječnikom.

Profil interakcija darunavira ovisan je o tome je li kao farmakokinetički pojačivač primijenjen ritonavir ili kobicistat. Stoga, darunavir može imati različite kontraindikacije i preporuke za istodobno primijenjene lijekove, ovisno o tome je li djelatna tvar pojačana ritonavirirom ili kobicistatom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Doziranje

PREZISTA se uvijek mora primjenjivati peroralno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga se, prije početka terapije lijekom PREZISTA, mora pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat ili ritonavir. Kobicistat nije indiciran za primjenu u režimu doziranja dva puta na dan ili za primjenu u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina i tjelesne težine manje od 40 kg.

Odrasli bolesnici koji nisu prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART-om)

Preporučeni režim doziranja je 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan ili 100 mg ritonavira jedanput na dan uzeto s hranom.

Odrasli bolesnici prethodno liječeni ART-om

Preporučeni režim doziranja je 600 mg dva puta na dan uz 100 mg ritonavira dva puta na dan uzeto s hranom.

Režim doziranja od 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan ili 100 mg ritonavira jedanput na dan uzeto s hranom može se primjenjivati u bolesnika koji su prethodno bili izloženi antiretrovirusnim lijekovima, ali nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*)* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$.

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

Ako testiranje HIV-1 genotipa nije dostupno, preporučeni režim doziranja je 600 mg lijeka PREZISTA dva puta na dan uz 100 mg ritonavira dva puta na dan uzeto s hranom.

Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 15 kg)

U tablici u nastavku navedena je doza lijeka PREZISTA u režimu s ritonavinom ili kobicistatom u pedijatrijskih bolesnika, a određena je na temelju tjelesne težine i uzima se s hranom. Doza kobicistata koja se treba uzeti uz lijek PREZISTA u djece dobi mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

Preporučena doza lijeka PREZISTA i ritonavira^a ili kobicistata^b za liječenje pedijatrijskih bolesnika (3 do 17 godina) koji nisu prethodno liječeni	
Tjelesna težina (kg)	Doza (jedanput na dan s hranom)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedanput na dan
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedanput na dan
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedanput na dan ili 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg kobicistat ^b (tableta) jedanput na dan

^a ritonavir oralna otopina: 80 mg/ml

^b adolescenti u dobi od 12 ili više godina

^c zaokružena vrijednost radi prikladnosti doziranja suspenzije

Pedijatrijski bolesnici prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 15 kg)

Uobičajeno se preporučuje PREZISTA dva puta na dan uz ritonavir uzeto s hranom.

Režim doziranja lijeka PREZISTA jedanput na dan s ritonavinom ili kobicistatom uzeto s hranom, može se primjeniti u bolesnika koji su prethodno bili izloženi antiretrovirusnim lijekovima, ali nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM)* i koji imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i CD4+ broj stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$.

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

Doze lijeka PREZISTA određene na temelju težine i u režimu s ritonavinom ili kobicistatom za pedijatrijske bolesnike navedene su u tablici niže. Preporučena doza lijeka PREZISTA uz nisku dozu ritonavira ne smije prelaziti preporučenu dozu za odrasle (600/100 mg dva puta na dan ili 800/100 mg jedanput na dan). Doza lijeka PREZISTA i kobicistata u adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine najmanje 40 kg iznosi 800/150 mg jedanput na dan i uzima se s hranom. Doza kobicistata koju treba uzeti uz lijek PREZISTA u djece dobi mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

Preporučena doza lijeka PREZISTA i ritonavira^a ili kobicistata^b za liječenje pedijatrijskih bolesnika (3 do 17 godina) koji su prethodno liječeni		
Tjelesna težina (kg)	Doza (jedanput na dan s hranom)	Doza (dva puta na dan s hranom)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedanput na dan	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir, dva puta na dan
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedanput na dan	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir, dva puta na dan
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedanput na dan ili 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg kobicistat ^b (tableta) jedanput na dan	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir, dva puta na dan

^a ritonavir oralna otopina: 80 mg/ml

^b adolescenti u dobi od 12 ili više godina

^c zaokružena vrijednost radi prikladnosti doziranja suspenzije

Za pedijatrijske bolesnike koji su prethodno liječeni ART-om, preporučuje se testiranje genotipa HIV-a. Međutim, kada testiranje genotipa HIV-a nije moguće provesti, preporučeni režim doziranja lijeka PREZISTA (u kombinaciji s ritonavinom ili kobicistatom) je jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu uzimali inhibitore proteaze HIV-a, dok je u bolesnika koji su prethodno uzimali inhibitore proteaze HIV-a preporučeni režim doziranja lijeka PREZISTA u kombinaciji s ritonavinom dvaput na dan.

PREZISTA oralna suspenzija može se primjenjivati u bolesnika koji ne mogu progutati PREZISTA tablete. PREZISTA je također dostupna u obliku filmom obloženih tableta od 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg i 800 mg.

Preporuka u slučaju propuštenih doza

Sljedeće smjernice temelje se na poluvijeku darunavira u prisutnosti kobicistata ili ritonavira te preporučenom intervalu doziranja od približno 12 sati (režim od dva puta na dan) ili približno 24 sata (režim od jedanput na dan).

- U primjeni režima doziranja dva puta na dan: u slučaju kad se doza lijeka PREZISTA i/ili ritonavira propusti unutar 6 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike se mora uputiti da propisanu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira uzmu s hranom što je prije moguće. Ako se primijeti da je doza propuštena više od 6 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka, propuštena doza se ne smije uzeti, a bolesnik mora ponovno nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja lijeka.
- U primjeni režima doziranja jedanput na dan: u slučaju kad se doza lijeka PREZISTA i/ili kobicistata ili ritonavira propusti unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike se mora uputiti da propisanu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira uzmu s hranom što je prije moguće. Ako se primijeti da je doza propuštena više od 12 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka, propuštena doza se ne smije uzeti, a bolesnik mora ponovno nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja lijeka.

Ako bolesnik povratu unutar 4 sata nakon uzimanja lijeka, treba što prije uzeti još jednu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira s hranom. Ako bolesnik povratu više od 4 sata nakon uzimanja lijeka, ne treba uzeti drugu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Za ovu populaciju dostupne su ograničene informacije, stoga se PREZISTA u toj dobnoj skupini mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Darunavir se metabolizira putem jetrenog sustava. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre, međutim PREZISTA se u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetre. Teško oštećenje jetre može rezultirati povećanom izloženosti darunaviru i pogoršati njegov sigurnosni profil. Stoga se PREZISTA ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze darunavira/ritonavira (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Kobicistat nije ispitan u bolesnika na dijalizi, stoga se ne mogu dati preporuke za primjenu darunavira/kobicistata u ovih bolesnika.

Kobicistat inhibira tubularnu sekreciju kreatinina i može uzrokovati blagi porast kreatinina u serumu i blagi pad klirensa kreatinina. Stoga, korištenje klirensa kreatinina za procjenu kapaciteta eliminacije bubrezima može dovesti do krivog zaključka. Prema tome, kobicistat koji se koristi kao farmakokinetički pojačivač darunavira se ne smije se početi davati bolesnicima s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min, ako bilo koji od istodobno primijenjenih lijekova zahtijeva prilagodbu doze temeljenu na klirensu kreatinina: npr. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridizoproksil (u obliku fumarata, fosfata ili sukcinata) ili adefovirdipovoksil.

Za informacije o kobicistatu, pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Pedijatrijska populacija

PREZISTA se ne smije primjenjivati kod djece

- mlađe od 3 godine, zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3) ili
- tjelesne težine manje od 15 kg jer doza za ovu populaciju nije ustanovljena na dovoljnom broju bolesnika (vidjeti dio 5.1).

PREZISTA u kombinaciji s kobicistatom ne smije se primjenjivati u djece u dobi od 3 do 11 godina i tjelesne težine < 40 kg jer nije utvrđena doza kobicistata koja bi se trebala primjenjivati u te djece (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja prilagodba doze darunavira/ritonavira nije potrebna. PREZISTA/ritonavir se smiju uzimati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.2).

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg tijekom trudnoće rezultira niskom izloženosti darunaviru (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Stoga se liječenje lijekom PREZISTA/kobicistat ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja lijekom PREZISTA/kobicistat trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). PREZISTA/ritonavir mogu se uzeti u obzir kao zamjena.

Način primjene

Bolesnike se mora uputiti da uzimaju lijek PREZISTA s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira unutar 30 minuta nakon završetka obroka. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

PREZISTA suspenzija primjenjuje se peroralno. Snažno protresite bočicu prije svake doze. Priložena pipeta za peroralno doziranje se ne smije koristiti za niti jedan drugi lijek.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Istodobno liječenje s bilo kojim od slijedećih lijekova, radi očekivanog smanjenja koncentracija darunavira, ritonavira i kobicistata u plazmi i potencijalnog gubitka terapijskog učinka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjenjivo na darunavir pojačan bilo ritonavirom bilo kobicistatom:

- kombinacija lijekova lopinavir/ritonavir (vidjeti dio 4.5).
- snaži CYP3A induktori poput rifampicina i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Očekuje se da će istodobna primjena sniziti koncentracije darunavira, ritonavira i kobicistata u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjenjivo na darunavir pojačan s kobicistatom, ne kada je pojačan ritonavirom:

- Darunavir pojačan s kobicistatom osjetljiviji je na CYP3A indukciju, nego darunavir pojačan s ritonavirom. Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A je kontraindicirana, budući da to može sniziti izloženost kobicistatu i darunaviru i dovesti do gubitka terapijskog učinka. Snažni induktori CYP3A uključuju npr. karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Darunavir pojačan bilo ritonavirom bilo kobicistatom inhibira eliminaciju djelatnih tvari čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A, što dovodi do povećane izloženosti istodobno primijenjenom lijeku. Stoga je istodobno liječenje s takvim lijekovima čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima kontraindicirano (odnosi se na darunavir pojačan bilo ritonavirom ili bilo kobicistatom). Te djelatne tvari, primjerice uključuju:

- alfuzozin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin kada se primjenjuje kod bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 4.5)
- ergot derivate (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksefol
- lurasidon, pimoziđ, kvetiapin, sertindol (vidjeti dio 4.5)
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam (mjere opreza za parenteralnu primjenu midazolama vidjeti dio 4.5)
- sildenafil - kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin, lomitapid (vidjeti dio 4.5)
- tikagrelor (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se redovita procjena virološkog odgovora. U slučaju nepostojanja ili gubitka virološkog odgovora moraju se provesti pretrage na rezistenciju.

PREZISTA se uvijek mora primjenjivati peroralno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem, te u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. (vidjeti dio 5.2). Stoga se, prije početka terapije lijekom PREZISTA, mora pročitati odgovarajući Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat ili ritonavir.

Povišenje doze ritonavira od one preporučene u dijelu 4.2, nije imalo značajan učinak na koncentracije darunavira. Ne preporučuje se mijenjati dozu kobicistata ili ritonavira.

Darunavir se pretežno veže na α_1 -kiseli glikoprotein. Ovo je vezanje na protein ovisno o koncentraciji i pokazatelj je mogućnosti zasićenja vezanja. Stoga se ne može isključiti istiskivanje proteina lijekovima koji imaju visoki afinitet vezanja na α_1 -kiseli glikoprotein (vidjeti dio 4.5).

ART-om prethodno liječeni bolesnici - doziranje jedanput na dan

PREZISTA koja se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira jedanput na dan, u ART-om prethodno liječenih bolesnika, ne smije se primjenjivati kod onih bolesnika koji imaju jednu ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*) ili HIV-1 RNK $\geq 100\,000$ kopija/ml ili broj CD4⁺ stanica < 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2). U toj populaciji nisu ispitivane druge kombinacije s optimiziranim osnovnim režimom (OOR) osim $s \geq 2$ NRTI (nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, od engl. *Nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors*). Za bolesnike s drugim podtipovima HIV-1 osim B dostupni su ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

PREZISTA se ne preporučuje kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine starosti ili manje od 15 kg tjelesne težine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

Trudnoća

PREZISTA/ritonavir se smiju uzimati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik. Kod trudnica je potreban oprez s konkomitantnom terapijom koja može dodatno sniziti izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg jedanput na dan tijekom drugog i trećeg tromjesečja rezultiralo je niskom izloženosti darunaviru, sa smanjenjem od otprilike 90% C_{min} razina (vidjeti dio 5.2). Razine kobicistata se smanjuju i možda neće pružiti dovoljno pojačanje. Znatno smanjenje izloženosti darunaviru može rezultirati virološkim neuspjehom i povećanim rizikom za prijenos HIV infekcije s majke na dijete. Stoga se liječenje lijekom PREZISTA/kobicistat ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja lijekom PREZISTA/kobicistat trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.6). PREZISTA koja se daje s niskom dozom ritonavira može se uzeti u obzir kao zamjena.

Starije osobe

S obzirom da su dostupni ograničeni podaci o primjeni lijeka PREZISTA kod bolesnika u dobi od 65 godina i više, nužan je oprez kod primjene lijeka PREZISTA u starijih bolesnika zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre, te istodobne bolesti ili druge terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije

Tijekom kliničkog dijela programa razvoja lijeka darunavir/ritonavir (n=3063), teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene vrućicom i/ili povišenjima transaminaza, bile su prijavljene u 0,4% bolesnika. DRESS (osip izazvan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima) i Stevens-Johnsonov sindrom bili su rijetko ($< 0,1\%$) prijavljivani, a tijekom postmarketinškog iskustva prijavljene su toksička epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza. PREZISTA se mora odmah prestati uzimati ako se razviju znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, ali nisu ograničeni na, teški osip ili osip praćen vrućicom, općom malaksalošću, umorom, tupim bolovima u mišićima i zglobovima, stvaranjem mjehurića, oralnim lezijama, konjunktivitisom, hepatitisom i/ili eozinofilijom.

Osip se javio češće u bolesnika s iskustvom u liječenju po režimima koji sadrže lijek PREZISTA/ritonavir + raltegravir u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni lijekom PREZISTA/ritonavir bez raltegravira ili raltegravirom bez lijeka PREZISTA (vidjeti dio 4.8).

Darunavir sadrži sulfonamidnu funkcionalnu skupinu. PREZISTA se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

Hepatotoksičnost

Lijekom izazvan hepatitis (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis) bio je prijavljen kod liječenja lijekom PREZISTA. Tijekom kliničkog razvojnog programa darunavira/ritonavira (n=3063), hepatitis je prijavljen kod 0,5% bolesnika koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju lijekom PREZISTA/ritonavir. Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis B ili C, imaju povećani rizik za nastanak poremećaja funkcije jetre uključujući teške i potencijalno fatalne jetrene nuspojave. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, potrebno je slijediti relevantne Upute o lijeku koji postoje za te lijekove.

Prije početka terapije s lijekom PREZISTA koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, moraju se provesti odgovarajuća laboratorijska ispitivanja, te se bolesnike mora pratiti tijekom liječenja. Mora se razmotriti pojačano praćenje AST/ALT kod bolesnika s podležećim kroničnim hepatitisom, cirozom ili kod bolesnika koji su prije liječenja imali povišenja transaminaza, posebno tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja lijekom PREZISTA koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira.

Ako postoje dokazi o novoj ili pogoršanju disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povišenje enzima jetre i/ili simptomi poput umora, anoreksije, mučnine, žutice, tamne mokraće, osjetljivosti jetre, hepatomegalije) kod bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, mora se odmah razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka PREZISTA nije ustanovljena kod bolesnika s teškim podležećim poremećajima jetre, stoga je PREZISTA kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. PREZISTA se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre zbog povišenja koncentracija nevezanog darunavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze za darunavir/ritonavir kod bolesnika s oštećenjem bubrega. S obzirom da darunavir i ritonavir imaju visok afinitet vezanja na proteine plazme, nije vjerojatno da bi se značajno uklonili hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Prema tome, kod takvih bolesnika nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Kobicistat nije ispitan u bolesnika na dijalizi, stoga se ne mogu dati preporuke za primjenu darunavira/kobicistata u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Kobicistat snižava procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Ovo se mora uzeti u obzir ako se darunavir s kobicistatom primjenjuje bolesnicima kod kojih se procijenjeni klirens kreatinina koristi za prilagodbu istodobno primijenjenih lijekova (vidjeti dijelove 4.2 i Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat).

Trenutno nema prikladnih podataka pomoću kojih bi se odlučilo je li istodobna primjena tenofovirdizoproksila i kobicistata povezana s povećanim rizikom za bubrežne nuspojave u usporedbi s režimima koji uključuju tenofovirdizoprosil bez kobicistata.

Bolesnici s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu kod bolesnika s hemofilijom tipa A i B koji su liječeni inhibitorima proteaze. Kod nekih je bolesnika primjenjen dodatni faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva, liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno uvedeno u slučaju prekida liječenja. Pretpostavlja se da postoji uzročno posljedična povezanost, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnike s hemofilijom se stoga mora upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višeznačna (uključuje primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su naročito kod bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili s dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Bolesnike se mora savjetovati da potraže medicinski savjet ako osjete stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART), može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije obično zamijećene unutar prvih tjedana ili mjeseci od uvođenja KART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (prije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koji simptomi upale moraju se procijeniti te uvesti liječenje ako je potrebno. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima s lijekom PREZISTA primijećena je reaktivacija herpesa simpleksa i herpesa zostera uz istodobno liječenje s niskom dozom ritonavira.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Interakcije s lijekovima

Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija s darunavirom u dozama nižima od preporučenih. Stoga, učinci na istodobno primijenjene lijekove mogu biti podcijenjeni pa može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti. Za potpune informacije o interakcijama s drugim lijekovima vidjeti dio 4.5.

Farmakokinetički pojačivači i istodobno primijenjeni lijekovi

Profil interakcija darunavira različit je i ovisan o tome je li pojačan s ritonavinom ili s kobicistatom:

- Darunavir pojačan s kobicistatom osjetljiviji je na CYP3A indukciju: stoga je kontraindicirana istodobna primjena darunavira/kobicistata i snažnih induktora CYP3A (vidjeti dio 4.3), te se ne preporučuje istodobna primjena sa slabim do umjerenim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena darunavira/ritonavira i darunavira/kobicistata sa snažnim induktorima poput lopinavira/ritonavira, rifampicina i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu, *Hypericum perforatum*, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
- Za razliku od ritonavira, kobicistat nema inducirajuće učinke na enzime ili prijenosne proteine (vidjeti dio 4.5). Ako se mijenja farmakokinetički pojačivač sa ritonavira na kobicistat, potreban je oprez tijekom prva dva tjedna liječenja darunavirom/kobicistatom, naročito ako su doze bilo kojeg od istodobno primijenjenih lijekova titrirane ili prilagođene tijekom primjene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača. U tim slučajevima može biti potrebno smanjiti dozu istodobno primijenjenog lijeka.

Efavirenz u kombinaciji s pojačanim lijekom PREZISTA može rezultirati suboptimalnom vrijednošću C_{min} darunavira. Ako je potrebno primijenjivati efavirenz u kombinaciji s lijekom PREZISTA, za PREZISTA/ritonavir se mora primijeniti režim od 600/100 mg dva puta na dan. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg tablete (vidjeti dio 4.5).

Po život opasne i fatalne interakcije lijekova prijavljene su u bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A i P-glikoproteina (P-gp; vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

PREZISTA oralna suspenzija sadrži natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) koji može uzrokovati alergijske reakcije (mogu biti odgođene).

PREZISTA oralna suspenzija sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Profil interakcija darunavira može se razlikovati ovisno o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat. Preporuke za istodobnu primjenu darunavira i drugih lijekova mogu se stoga razlikovati, ovisno o tome je li darunavir pojačan ritonavinom ili kobicistatom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), a oprez je također potreban tijekom prvog liječenja, ako se mijenja farmakokinetički pojačivač s ritonavira na kobicistat (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru (uz ritonavir kao farmakokinetički pojačivač)

Darunavir i ritonavir se metaboliziraju putem enzima CYP3A. Očekuje se da će lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A povesiti klirens darunavira i ritonavira i tako dovesti do smanjenih koncentracija ovih tvari u plazmi, te posljedično darunavira i na taj način dovesti do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Kontraindicirani CYP3A induktori uključuju npr. rifampicin, gospinu travu i lopinavir.

Istodobna primjena darunavira i ritonavira s drugim lijekovima koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens darunavira i ritonavira i tako dovesti do povišenja koncentracija darunavira i ritonavira u plazmi. Istodobna primjena sa snažnim CYP3A4 inhibitorima se ne preporučuje i savjetuje se oprez, ove interakcije opisane su u tablici interakcija ispod (npr. indinavir, antifungalni azoli poput klotrimazola).

Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru (uz kobicistat kao farmakokinetički pojačivač)

Darunavir i kobicistat se metaboliziraju putem enzima CYP3A, stoga istodobna primjena s CYP3A induktorima može rezultirati supertapijskim izloženostima darunaviru u plazmi. Darunavir pojačan s kobicistatom je osjetljiviji na CYP3A indukciju u odnosu na darunavir pojačan ritonavinom: kontraindicirana je istodobna primjena darunavira/kobicistata s lijekovima snažnim induktorima CYP3A (npr. gospina trava, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena darunavira/kobicistata sa slabim do umjerenim induktorima CYP3A (npr. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikazon i bosentan) (vidjeti tablicu interakcija ispod).

Za istodobnu primjenu sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, odnose se iste preporuke, neovisno o tome je li darunavir pojačan s ritonavinom ili kobicistatom (vidjeti odjeljak iznad).

Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s ritonavinom

Darunavir i ritonavir su inhibitori CYP3A, CYP2D6 i P-gp-a. Istodobna primjena darunavira/ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A i/ili CYP2D6 ili prenose putem P-gp-a može rezultirati povećanom sistemskom izloženosti tim lijekovima, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

Istodobna primjena darunavira pojačanog s lijekovima čiji aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može dovesti do smanjenih koncentracija tih aktivnih metabolita u plazmi, što potencijalno može dovesti do gubitka njihovog terapijskog učinka (vidjeti tablicu interakcija u nastavku).

Darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira se ne smije kombinirati s lijekovima čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A i čija je povišena sistemska izloženost povezana s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (uski terapijski indeks) (vidjeti dio 4.3).

Ukupni učinak ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača očitovao se u približno 14 puta većoj sistemskoj izloženosti darunaviru kada se primijeni jednokratna peroralna doza od 600 mg darunavira u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta na dan. Stoga se darunavir mora primjenjivati samo u kombinaciji s farmakokinetičkim pojačivačem (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Kliničko ispitivanje u kojem je korišten koktel lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 pokazala su povišenje aktivnosti CYP2C9 i CYP2C19 i inhibiciju aktivnosti CYP2D6 uz prisustvo darunavira/ritonavira, što može biti pripisano prisustvu niske doze ritonavira. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2D6 (poput flekainida, propafenona, metoprolola) može rezultirati povišenjem plazmatskih koncentracija tih lijekova, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C9 (poput varfarina) te CYP2C19 (poput metadona), može rezultirati smanjenjem sistemske izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Iako je učinak na CYP2C8 bio ispitivan samo *in vitro*, istodobna primjena darunavira i ritonavira i drugih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8 (poput paklitaksela, rosiglitazona, repaglinida) može rezultirati smanjenom sistemskom izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Ritonavir inhibira transportere P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3 te istodobna primjena sa supstratima ovih transportera može rezultirati povećanjem koncentracije ovih lijekova u plazmi (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini i bosentan; vidjeti tablicu interakcija ispod).

Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s kobicistatom

Preporuke za darunavir pojačan s ritonavinom vezano uz supstrate CYP3A4, CYP2D6, P-glikoproteina, OATP1B1 i OATP1B3 su slične preporukama za darunavir pojačan s kobicistatom (vidjeti kontraindikacije i preporuke navedene u odjeljku iznad). Kobicistat od 150 mg koji je primijenjen s 800 mg darunavira jedanput na dan, poboljšava farmakokinetičke parametre darunavira slično ritonaviru (vidjeti dio 5.2).

Za razliku od ritonavira, kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. Za daljnje informacije o kobicistatu, pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Tablica interakcija

Ispitivanja interakcija bila su provedena samo u odraslih.

Nekoliko ispitivanja interakcija (označeno s # u tablici ispod) provodilo se s nižom dozom darunavira od preporučene, ili uz različit režim doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje). Učinci na istodobno primijenjene lijekove tako mogu biti podcijenjeni, te može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti.

Interakcijski profil darunavira ovisi o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat. Stoga su moguće različite preporuke za uzimanje darunavira s istodobno primijenjenim lijekovima, ovisno o tome je li pojačan s ritonavinom ili s kobicistatom. Primjenjive su iste preporuke, osim ako nije posebno navedeno. Za više informacija o kobicistatu, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Interakcije između darunavira/ritonavira i antiretrovirusnih te ne-antiretrovirusnih lijekova navedene su u donjoj tablici. Smjer strelice za svaki farmakokinetički parametar utemeljen je na 90%-tnom intervalu pouzdanosti za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti unutar granice ($\leftrightarrow$), ispod ($\downarrow$) ili iznad ($\uparrow$) raspona 80-125% (nije određeno, označeno je kao „NO“).

U tablici ispod, određeni farmakokinetički pojačivač naveden je posebno, ako se preporuke razlikuju. Kada je preporuka ista za lijek PREZISTA istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira ili kobicistatom, korišten je termin „pojačana PREZISTA“.

Donja tablica primjera interakcija s drugim lijekovima nije sveobuhvatna, stoga je potrebno proučiti informacije o lijeku za svaki lijek koji se primjenjuje zajedno s lijekom PREZISTA, kako bi se informirali o metabolizmu lijeka, putovima interakcije, potencijalnim rizicima i specifičnim aktivnostima koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

INTERAKCIJE I PREPORUČENE DOZE S DRUGIM LIJEKOVIMA		
Primjeri lijekova prema terapijskoj skupini	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke vezane uz istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA HIV		
<i>Inhibitori prijenosa lanca integraze</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Koristeći unakrsnu usporedbu ispitivanja s prethodnim farmakokinetičkim podacima	Pojačana PREZISTA i dolutegravir mogu se uzimati bez prilagodbe doze.
Raltegravir	Neka klinička ispitivanja pokazuju da raltegravir može uzrokovati umjereno smanjenje koncentracija darunavira u plazmi.	Za sada se čini da učinak raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi nije klinički značajan. Pojačana PREZISTA i raltegravir mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.
<i>Nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Didanozin 400 mg jedanput na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C _{min} ND didanozin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Pojačana PREZISTA se može primijeniti s didanozinom bez prilagodbe doze. Didanozin treba primijeniti na prazan želudac, odnosno treba ga primijeniti 1 sat prije ili 2 sata nakon pojačanog lijeka PREZISTA koji se uzima s hranom.
Tenofovirdizoproksil 245 mg jedanput na dan [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑tenofovira zbog učinka na transport putem MDR-1 u bubrežnim tubulima)	Praćenje funkcije bubrega može biti indicirano kada se pojačana PREZISTA, daje u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom, posebno kod bolesnika s podležućom sistemskom ili bubrežnom bolešću ili kod bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom snižava klirens kreatinina. Pogledajte dio 4.4 ako se klirens kreatinina koristi za prilagodbu doze tenofovirdizoproksila.
Emtricitabin/tenofovirafenamid	Tenofovirafenamid ↔ Tenofovir ↑	Preporučena doza emtricitabina/tenofovirafenamida kada se uzima s pojačanim lijekom PREZISTA je 200/10 mg jedanput na dan.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nije ispitano. Na temelju različitih puteva eliminacije drugih NRTI-ova, zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, koji se primarno izlučuju putem bubrega, te abakavira čiji metabolizam nije posredovan CYP450, ne očekuju se interakcije ovih lijekova i pojačanog lijeka PREZISTA.	Pojačana PREZISTA može se primijeniti s ovim NRTI lijekovima bez prilagodbe doze. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom snižava klirens kreatinina. Pogledajte dio 4.4 ako se klirens kreatinina koristi za prilagodbu doze emtricitabina ili lamivudina.

Ne-nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jedanput na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz zbog inhibicije CYP3A) (↓ darunavir zbog indukcije CYP3A)	Kliničko praćenje toksičnosti na središnji živčani sustav povezano s povećanom izloženosti efavirenu može biti indicirano kada je PREZISTA istodobno primjenjena s niskom dozom ritonavira i dana u kombinaciji s efavirenzom. Efavirenz u kombinaciji s lijekom PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim vrijednostima darunavira C _{min} . Ako se efavirenz primjenjuje u kombinaciji s lijekom PREZISTA/ritonavir, mora se primijeniti lijek PREZISTA/ritonavir 600/100 mg u režimu doziranja dva puta na dan (vidjeti dio 4.4). Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Etravirin 100 mg dva puta na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i etravirinom 200 mg dva puta na dan može se primijeniti bez prilagodbe doze. Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Nevirapin 200 mg dva puta na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% # koncentracija darunavira bila je konzistentna s već postojećim podacima (↑ nevirapin zbog CYP3A inhibicije)	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i nevirapinom može se primijeniti bez prilagodbe doze. Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin 150 mg jedanput na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Pojačana PREZISTA i rilpivirin mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.

<i>Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – bez istodobne primijene dodatne niske doze ritonavira †</i>		
Atazanavir 300 mg jedanput na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: usporedba atazanavir/ritonavir 300/100 mg jedanput na dan naspram atazanavir 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan. Darunavir: usporedba darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan naspram darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan u kombinaciji s atazanavirom 300 mg jedanput na dan.	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i atazanavirom može se primijeniti bez prilagodbe doze. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).
Indinavir 800 mg dva puta na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: usporedba indinavir/ritonavir 800/100 mg dva puta na dan vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dva puta na dan Darunavir: usporedba darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji s indinavirom 800 mg dva puta na dan.	Kada se PREZISTA primjeni istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s indinavirom, može biti potrebna prilagodba doze indinavira s 800 mg dva puta na dan na 600 mg dva puta na dan u slučaju nepodnošljivosti. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).
Sakvinavir 1000 mg dva puta na dan	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C_{min} ↓ 18% sakvinavir C_{max} ↓ 6% Sakvinavir: usporedba sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dva puta na dan naspram sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dva puta na dan Darunavir: usporedba darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan naspram darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji sa sakvinavirom 1000 mg dva puta na dan.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka PREZISTA istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji sa sakvinavirom. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

<i>Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – uz istodobnu primijenu niske doze ritonavira ‡</i>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C _{min} ↓ 51%‡ darunavir C _{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% ‡ na temelju normaliziranih vrijednosti neovisnih o dozi	Zbog smanjene izloženosti (AUC) darunaviru za 40%, primjerene kombinirane doze nisu ustanovljene. Odavde proizlazi da je istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA i kombiniranog lijeka lopinavir/ritonavir kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTAGONIST CCR5		
Maravirok 150 mg dva puta na dan	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C _{min} ND maravirok C _{max} ↑ 129% koncentracije darunavira, ritonavira bile su sukladne s podacima u anamnezi.	Doza maraviroka mora biti 150 mg dva puta na dan kada se primjenjuje istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA.
ANTAGONISTI α1-ADRENORECEPTORA		
Alfuzozin	Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da će PREZISTA povećati koncentracije alfuzozina u plazmi.	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s alfuzozinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANESTETIK		
Alfentanil	Nije ispitano. Metabolizam alfentanila posredovan je putem CYP3A, i kao takav može biti inhibiran pojačanim lijekom PREZISTA.	Istodobna primjena s pojačanim lijekom PREZISTA može zahtijevati snižavanje doze alfentanila i zahtijeva praćenje rizika na produljenu ili odgođenu respiratornu depresiju.
ANTIANGINICI/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (sistemska) Meksiletin Propafenon	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati koncentracije ovih antiaritmika u plazmi. (CYP3A i/ili CYP2D6 inhibicija)	Nužan je oprez, te ako je dostupno, preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija za ove antiaritmike kada se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA i amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradina, kinidina ili ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Digoksin 0,4 mg jednokratna doza	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29% (↑digoksina zbog vjerojatne inhibicije P-gp)	Budući da digoksin ima uzak terapijski indeks, preporučuje se inicijalno prepisati najnižu moguću dozu digoksina u slučaju kada se digoksin daje bolesnicima koji su na terapiji pojačanim lijekom PREZISTA. Doza digoksina mora se pažljivo titrirati kako bi se postigao željeni klinički učinak dok se procjenjuje ukupno kliničko stanje bolesnika.

ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg dva puta na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Koncentraciju 14-OH- klaritromicina nije bilo moguće odrediti kada se kombinirao s lijekom PREZISTA/ritonaviriom. (↑klaritromicina zbog inhibicije CYP3A i moguće P-gp inhibicije)	Nužan je oprez kada se klaritromicin kombinira s pojačanim lijekom PREZISTA. Za bolesnike s oštećenjem bubrega za preporučenu dozu mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za klaritromicin.
ANTIKOAGULANS/INHIBITOR AGREGACIJE TROMBOCITA		
Apiksaban Rivaroksaban	Nije ispitano. Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s ovim antikoagulansima može povećati koncentracije antikoagulansa. (CYP3A i/ili P-gp inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK) koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i transportiraju putem P-gp-a jer to može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>jedna doza lijeka darunavir/ritonavir 800/100 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22% <u>jedna doza lijeka darunavir/kobicistat 800/150 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: Potrebno je kliničko praćenje i/ili smanjenje doze DOAK-a kada se istodobno s lijekom PREZISTA/ritonaviriom primjenjuje DOAK koji se transportira putem P-gp-a, ali ne metabolizira putem CYP3A4, uključujući dabigatraneteksilat i edoksaban. Darunavir/kobicistat: Potrebno je kliničko praćenje i smanjenje doze kada se istodobno s lijekom PREZISTA/kobicistatom primjenjuje DOAK koji se transportira putem P-gp-a, ali ne metabolizira putem CYP3A4, uključujući dabigatraneteksilat i edoksaban.
Tikagrelor	Na temelju teorijskih pretpostavki, istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s tikagrelorom može povećati koncentracije tikagrelora (CYP3A i/ili P-glikoprotein inhibicija).	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s tikagrelorom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klopidogrel	Nije ispitano. Očekuje se da istodobna primjena klopidogrela s pojačanim lijekom PREZISTA snižava plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.	Istodobna primjena klopidogrela s pojačanim lijekom PREZISTA se ne preporučuje. Preporučuje se uzimanje drugog antitrombotičnog lijeka na kojeg ne utječe CYP inhibicija ili indukcija (npr. prasugrela).
Varfarin	Nije ispitano. Istodobna primjena s pojačanim lijekom PREZISTA može utjecati na koncentracije varfarina.	Preporučuje se praćenje protrombinskog vremena (engl. <i>international normalised ratio</i> , INR) kada se varfarin primjenjuje u kombinaciji s pojačanim lijekom PREZISTA.

ANTIKONVULZIVI		
Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Za fenobarbital i fenitoin se očekuje da smanje koncentracije darunavira i njegovog farmakokinetičkog pojačivača u plazmi. (indukcijom CYP450 enzima)	PREZISTA istodobno primjenjena s niskom dozom ritonavira se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekovima. Primjena ovih lijekova s lijekom PREZISTA/kobicistat je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Karbamazepin 200 mg dva puta na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ne preporučuje se prilagodba doze PREZISTA/ritonavir. U slučaju potrebe za kombinacijom PREZISTA/ritonavir i karbamazepina, bolesnike se mora pratiti zbog potencijalnih nuspojava povezanih s karbamazepinom. Mora se pratiti koncentracije karbamazepina, a dozu je potrebno titrirati do odgovarajućeg terapijskog odgovora. Na temelju tih nalaza, dozu karbamazepina može biti potrebno smanjiti za 25% do 50% u prisustvu lijeka PREZISTA/ritonavir. Primjena karbamazepina s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klonazepam	Nije ispitano. Istovremena primjena pojačanog lijeka PREZISTA s klonazepamom može povećati koncentracije klonazepama. (CYP3A inhibicija)	Kada se pojačani lijek PREZISTA primjenjuje istodobno s klonazepamom, preporučuje se kliničko praćenje.
ANTIDEPRESIVI		
Paroksetin 20 mg jedanput na dan Sertralin 50 mg jedanput na dan Amitriptilin Desipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C _{min} ↓ 37% paroksetin C _{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C _{min} ↓ 49% sertralin C _{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔ Suprotno u odnosu na ove podatke s lijekom PREZISTA/ritonavir, PREZISTA/kobicistat može povišiti koncentracije tih antidepresiva u plazmi (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija). Istodobno uzimanje pojačanog lijeka PREZISTA i tih antidepresiva može povećati koncentracije antidepresiva. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Ako se antidepresivi primjenjuju s pojačanim lijekom PREZISTA, preporučeni pristup je titracija doze antidepresiva temeljeno na kliničkoj procjeni odgovora na antidepresiv. Dodatno, bolesnike na stabilnoj dozi tih antidepresiva koji započinu liječenje s pojačanim lijekom PREZISTA mora se pratiti na odgovor na antidepresive. Preporučuje se kliničko praćenje kada se ti antidepresivi primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA, a može biti potrebna prilagodba doze antidepresiva.

ANTIDIJABETICI		
Metformin	Nije ispitano. Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da će PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom povećati koncentracije metformina u plazmi. (MATE1 inhibicija)	U bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA istodobno primijenjen s kobicistatom, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika i prilagodba doze metformina. (nije primjenjivo na lijek PREZISTA istodobno primijenjen s ritonavirom)
ANTIEMETICI		
Domperidon	Nije ispitano.	Istodobna primjena domperidona s pojačanim lijekom PREZISTA je kontraindicirana.
ANTIMIKOTICI		
Vorikonazol	Nije ispitano. Ritonavir može sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi. (indukcija CYP450 enzima) Koncentracije vorikonazola mogu se povećati ili smanjiti kada se istodobno primijenjuje s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenim s kobicistatom. (inhibicija CYP450 enzima)	Vorikonazol se ne smije kombinirati s pojačanim lijekom PREZISTA, osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Nije ispitano. Pojačana PREZISTA može povećati koncentracije antifungika u plazmi, a posakonazol, izavukonazol, itrakonazol ili flukonazol mogu povećati koncentracije darunavira. (CYP3A inhibicija i/ili P-gp inhibicija) Nije ispitano. Istodobna sistemska primjena klotrimazola i pojačanog lijeka PREZISTA može povisiti koncentracije darunavira i/ili klotrimazola u plazmi. darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)	Potreban je oprez i preporučuje se kliničko praćenje. Kada se zahtijeva istodobna primjena, dnevna doza itrakonazola ne smije prelaziti 200 mg.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Nije ispitano. Istodobna primjena kolhicina i pojačanog lijeka PREZISTA može povećati izloženost kolhicinu. (inhibicija CYP3A i/ili P-gp-a)	Ako je potrebno liječenje pojačanim lijekom PREZISTA, preporučuje se smanjiti dozu kolhicina ili prekinuti liječenje kolhicinom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre kolhicin s pojačanim lijekom PREZISTA je kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
ANTIMALARICI		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doza u 0., 8., 24., 36., 48. i 60. satu	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C _{min} ↔ dihidroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinacija pojačanog lijeka PREZISTA i artemeter/lumefantrina može se primijeniti bez prilagodbe doze, međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu, tu kombinaciju se mora primjenjivati s oprezom.

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
Rifampicin Rifapentin	Nije ispitano. Rifapentin i rifampicin su snažni induktori CYP3A i pokazano je da uzrokuju značajna sniženja koncentracija drugih inhibitora proteaze, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije (indukcija enzima CYP450). Tijekom pokušaja da se prevlada smanjenje izloženosti, povišujući dozu drugih inhibitora proteaze s niskom dozom ritonavira, došlo je do povišene učestalosti jetrenih reakcija s rifampicinom.	Kombinacija rifapentina i pojačanog lijeka PREZISTA se ne preporučuje. Kombinacija rifampicina i pojačanog lijeka PREZISTA je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min}** ↑ ND rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** zbroj aktivnih komponenti rifabutina (osnovni lijek + 25-<i>O</i>-desacetil metabolit) Ispitivanje interakcije pokazalo je usporedivu dnevnu sistemska izloženost za rifabutin između liječenja s 300 mg jedanput na dan samostalno i 150 mg jedanput svaki drugi dan u kombinaciji s lijekom PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dva puta na dan) uz oko 10 puta veću dnevnu izloženost aktivnom metabolitu 25-<i>O</i>-desacetilrifabutinu. Osim toga, AUC zbroja aktivnih komponenti rifabutina (izvorni lijek + 25-<i>O</i>-desacetil metabolit) povišen je 1,6 puta, dok je C_{max} ostala usporediva. Nedostaju podaci usporedbe s referentnom dozom od 150 mg jedanput na dan. (Rifabutin je induktor i supstrat CYP3A.) Povišena sistemska izloženost darunaviru primijećena je kada je PREZISTA istodobno primjenjena sa 100 mg ritonavira i rifabutinom (150 mg jedanput svaki drugi dan).	Kod bolesnika koji primaju kombinaciju lijekova s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s ritonavinom potrebno je 75% smanjenje doze rifabutina u odnosu na uobičajenu dozu od 300 mg/dan (npr. rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan) te pojačano praćenje štetnih događaja povezanih s rifabutinom. U slučaju sigurnosnih problema, mora se razmotriti daljnje povećanje intervala doziranja rifabutina i/ili praćenje razina rifabutina. Moraju se uzeti u obzir službene smjernice primjerenog liječenja tuberkuloze u HIV-om inficiranih bolesnika. Na temelju sigurnosnog profila lijeka PREZISTA/ritonavinom, povišena izloženost darunaviru u prisustvu rifabutina ne zahtijeva prilagodbu doze lijeka PREZISTA/ritonavir. Na osnovu farmakokinetičkog modela, ovo sniženje doze od 75% primjenjivo je također ako bolesnici primaju rifabutin pri dozama različitim od 300 mg/dan. Primjena lijeka PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom i rifabutinom se ne preporučuje.
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati koncentracije tih antineoplastika u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Koncentracije tih lijekova mogu se povećati kada se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA rezultirajući potencijalom za povećanje nuspojava obično povezanih s tim lijekovima. Potreban je oprez kada se neki od tih antineoplastika kombinira s pojačanim lijekom PREZISTA. Istodobno uzimanje everolimusa ili irinotekana i pojačanog lijeka PREZISTA se ne preporučuje.

ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI		
Kvetiapin	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA i kvetiapina je kontraindicirana jer može povisiti toksičnost povezanu s kvetiapienom. Povišene koncentracije kvetiapina mogu dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi. (inhibicija CYP3A, CYP2D6 i/ili P-gp-a)	Može biti potrebno smanjenje doze za te lijekove kada se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA. Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA i lurasidona, pimozida ili sertindola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
β-BLOKATORI		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati koncentracije tih β-blokatora u plazmi. (CYP2D6 inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se pojačana PREZISTA istodobno primjenjuje s β-blokatorima. Mora se uzeti u obzir niža doza β-blokatora.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nije ispitano. Za pojačani lijek PREZISTA može se očekivati da povisi koncentracije blokatora kalcijevih kanala u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili CYP2D6)	Preporučeno je kliničko praćenje terapijskih učinaka i nuspojava kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA.
KORTIKOSTEROIDI		
Kortikosteroidi prvenstveno metabolizirani putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Flutikazon: u kliničkom ispitivanju gdje su ritonavir 100 mg kapsule dva puta na dan istodobno primijenjene s 50 µg intranazalnog flutikazon propionata (4 puta na dan) tijekom 7 dana kod zdravih ispitanika, značajno su porasle koncentracije flutikazon propionata u plazmi, dok su se razine intrinzičnog kortizola snizile približno 86% (90% CI 82-89%). Veći učinci mogu se očekivati kada se flutikazon inhalira. Sistemske učinci kortikosteroida uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju bili su prijavljeni kod bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirani ili intranazalno primijenili flutikazon. Učinci visoke sistemske izloženosti flutikazona na razine ritonavira u plazmi nisu poznati. Ostali kortikosteroidi: interakcija nije ispitana. Koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu biti povišene, kada se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA, dovodeći do sniženih koncentracija kortizola u serumu.	Istodobno uzimanje pojačanog lijeka PREZISTA i kortikosteroida (svi putevi primjene) koji se metaboliziraju putem CYP3A mogu povećati rizik za razvoj sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A se ne preporučuje osim ako potencijalna dobrobit za bolesnika ne nadvladava rizik, i u tom je slučaju bolesnike potrebno nadzirati na sistemske učinke kortikosteroida. U obzir je potrebno uzeti alternativne kortikosteroide koji su manje ovisni o metabolizmu putem CYP3A npr. beklometazon, naročito za dugotrajnu primjenu.
Deksametazon (sistemski)	Nije ispitano. Deksametazon može smanjiti koncentracije darunavira u plazmi. (indukcija CYP3A)	Sistemske deksametazone mora se primijeniti s oprezom kada se kombinira s pojačanim lijekom PREZISTA.

ANTAGONISTI RECEPTORA ENDOTELINA		
Bosentan	Nije ispitano. Istodobna primjena bosentana i pojačanog lijeka PREZISTA može povećati koncentracije bosentana u plazmi. Za bosentan se očekuje da smanji koncentraciju darunavira i/ili njegovog farmakokinetičkog pojačivača. (CYP3A indukcija)	Kada se bosentan daje istodobno s lijekom PREZISTA, mora se pratiti bolesnikova podnošljivost bosentana. Primjena lijeka PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom i bosentanom se ne preporučuje.
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI DIREKTNOG DJELOVANJA NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
NS3-4A inhibitori proteaze		
Elbasvir/grazoprevir	Pojačana PREZISTA može povećati izloženost grazopreviru. (CYP3A i OATP1B inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na temelju teorijskih pretpostavki, pojačana PREZISTA može povećati izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/3 inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s glekaprevirom/pibrentasvirom.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Za gospinu travu se očekuje da snizi koncentracije darunavira ili njegovih farmakokinetičkih pojačivača u plazmi. (indukcija CYP450)	Pojačana PREZISTA ne smije se istodobno primjenjivati s proizvodima koji sadržavaju gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima gospinu travu, potrebno je prestati s uzimanjem gospine trave i ako je moguće provjeriti razine virusa. Po prestanku uzimanja gospine trave može doći do povećane izloženosti darunaviru (kao i izloženosti ritonaviru). Indukcijski učinak može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka uzimanja gospine trave.
INHIBITORI HMG-Co-A REDUKTAZA		
Lovastatin Simvastatin	Nije ispitano. Za lovastatin i simvastatin se očekuje značajno povišenje koncentracija u plazmi kada se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA. (inhibicija CYP3A)	Povišene koncentracije lovastatina ili simvastatina u plazmi mogu uzrokovati miopatiju, uključujući rhabdomiolizu. Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s lovastatinom i simvastatinom je zbog toga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin 10 mg jedanput na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4 puta atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10 puta atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 puta #darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290% Ω atorvastatin C_{max} ↑ 319% Ω atorvastatin C_{min} NO Ω Ω s darunavirom/kobicistatom 800/150 mg	Kada se želi primijeniti atorvastatin i pojačana PREZISTA, preporučuje se početi s dozom atorvastatina od 10 mg jedanput na dan. Postupno povišenje doze atorvastatina može se prilagoditi kliničkom odgovoru.
Pravastatin 40 mg jednokratna doza	pravastatin AUC ↑ 81%¶ pravastatin C_{min} ND pravastatin C_{max} ↑ 63% ¶ kod limitirane podskupine ispitanika primijećeno je povišenje do pet puta	Kada je potrebno primijeniti pravastatin i pojačani lijek PREZISTA, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom pravastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.

Rosuvastatin 10 mg jedanput na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% na temelju objavljenih podataka s darunavirom/ritonavirovom rosuvastatin AUC ↑ 93%§ rosuvastatin C _{max} ↑ 277%§ rosuvastatin C _{min} NO§ § s darunavirom/kobicistatom 800/150 mg	Kada je potrebno primjeniti rosvastatin i pojačani lijek PREZISTA, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom rosvastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.
DRUGI LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE		
Lomitapid	Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati izloženost lomitapidu kada se primjenjuju istodobno. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTAGONISTI H₂ RECEPTORA		
Ranitidin 150 mg dva puta na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Pojačana PREZISTA može se istodobno primijeniti s antagonistima H ₂ -receptora bez prilagodbe doze.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nije ispitano. Izloženost tim imunosupresivima bit će povećana ako se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA. (CYP3A inhibicija)	Kod istodobne primjene, mora se terapijski pratiti imunosupresivni lijek. Istodobna primjena everolimusa i pojačanog lijeka PREZISTA se ne preporučuje.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Nije ispitano. Istodobna primjena salmeterola i pojačanog darunavira može povećati koncentracije salmeterola u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i pojačanog lijeka PREZISTA. Kombinacija može rezultirati povećanim rizikom od kardiovaskularnog štetnog događaja sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
NARKOTIČKI ANALGETICI / LIJEČENJE OVISNOSTI O OPIOIDNIM LIJEKOVIMA		
Metadon pojedinačna doza u rasponu od 55 mg do 150 mg jedanput na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Nasuprot tome, PREZISTA/kobicistat može povećati koncentracije metadona u plazmi (vidjeti SmPC za kobicistat).	Prilagodba doziranja metadona nije potrebna kada se započinje istodobna primjena s pojačanim lijekom PREZISTA. Međutim, prilagodba doze metadona možda će biti potrebna kada se istodobno primjenjuju tijekom duljeg vremena. Stoga se preporučuje kliničko praćenje, s obzirom da je kod nekih bolesnika potrebno prilagoditi terapiju održavanja.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jedanput na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Klinički značaj povišenja farmakokinetičkih parametara norbuprenorfina nije ustanovljen. Prilagodba doze buprenorfina možda neće biti potrebna kada se primjenjuje istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA, ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje znakova opijatne toksičnosti.
Fentanil Oksikodon Tramadol	Na temelju teorijskih pretpostavki, pojačana PREZISTA može povećati koncentracije tih analgetika u plazmi. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuju ovi analgetici s pojačanim lijekom PREZISTA.

KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA		
Drospirenon Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg jedanput na dan) Etinilestradiol Noretindron 35 µg/1 mg jedanput na dan	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C_{min} NO₆ drospirenon C_{max} ↑ 15% etinilestradiol AUC ↓ 30% etinilestradiol C_{min} NO₆ etinilestradiol C_{max} ↓ 14% s darunavirom/kobicistatom etinilestradiol AUC ↓ 44%^β etinilestradiol C_{min} ↓ 62%^β etinilestradiol C_{max} ↓ 32%^β noretindron AUC ↓ 14%^β noretindron C_{min} ↓ 30%^β noretindron C_{max} ↔^β ^β s darunavirom/ritonavinom	Kada se PREZISTA primjenjuje istodobno s lijekovima koji sadrže drospirenon, preporučuje se kliničko praćenje zbog mogućeg razvoja hiperkalijemije. Preporučuju se druge ili zamjenske kontracepcijske mjere kada se kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA. U bolesnica koje koriste estrogene kao hormonsku nadomjesnu terapiju, trebaju se klinički pratiti znakovi estrogenske deficijencije.
ANTAGONISTI OPIOIDA		
Naloksegol	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s naloksegolom je kontraindicirana.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE, TIP 5 (PDE-5)		
Za liječenje erektilne disfunkcije Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	U ispitivanju interakcija #, primijećena je usporediva sistemska izloženost sildenafilu unosom jednokratne doze od 100 mg samo sildenafilu i unosa jednokratne doze od 25 mg sildenafilu istodobno primijenjenog s lijekom PREZISTA i niskom dozom ritonavira.	Kombinacija avanafila i pojačanog lijeka PREZISTA je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Mora se s oprezom istodobno primjenjivati druge inhibitore PDE-5 za liječenje erektilne disfunkcije s pojačanim lijekom PREZISTA. Ako je istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA indicirana sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, tada su preporučene sljedeće doze: jednokratna doza sildenafilu ne prelazi 25 mg u 48 sati, jednokratna doza vardenafila ne prelazi 2,5 mg u 72 sata ili jednokratna doza tadalafila ne prelazi 10 mg u 72 sata.
Za liječenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Nije ispitano. Istodobna primjena sildenafilu ili tadalafilu za liječenje plućne arterijske hipertenzije i pojačanog lijeka PREZISTA može povećati koncentracije sildenafilu ili tadalafila u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Nije ustanovljena sigurna i učinkovita doza sildenafilu za liječenje pulmonalne arterijske hipertenzije s istodobnom primjenom pojačanog lijeka PREZISTA. Povećana je mogućnost od štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu). Stoga je istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA i sildenafilu kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i pojačanog lijeka PREZISTA.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol 20 mg jedanput na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	Pojačana PREZISTA može biti primijenjena istodobno s inhibitorima protonske pumpe bez prilagodbe doze.

započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja lijekom PREZISTA/kobicistat trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se darunavir u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se darunavir izlučuje u mlijeko i u visokim razinama (1000 mg/kg/dan) dovodi do toksičnosti u mladunčadi.

Žene koje primaju lijek PREZISTA mora se uputiti da ne doje zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku darunavira na plodnost u ljudi. Liječenje darunavirom nije imalo učinak na parenje i plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

PREZISTA u kombinaciji s kobicistatom ili ritonavirovom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljena je omaglica kod nekih bolesnika tijekom liječenja režimima koji su sadržavali lijek PREZISTA primjenjen istodobno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, što se mora imati na umu kada se procjenjuje bolesnikova sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom razvojnog kliničkog programa (n=2613 prethodno liječenih ispitanika kod kojih je započela terapija lijekovima PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan) 51,3% ispitanika doživjelo je najmanje jednu nuspojavu. Ukupna srednja vrijednost trajanja liječenja ispitanika bila je 95,3 tjedana. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i spontano prijavljene su proljev, mučna, osip, glavobolja i povraćanje. Najčešće ozbiljne nuspojave su akutno zatajenje bubrega, infarkt miokarda, upalni sindrom imunološke rekonstitucije, trombocitopenija, osteonekroza, proljev, hepatitis i pireksija.

U 96 tjednoj analizi, sigurnosni profil primjene lijeka PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan u prethodno neliječenih ispitanika bio je sličan profilu primjene lijeka PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u prethodno liječenih ispitanika, osim mučnine koja je češće opažena u prethodno neliječenih ispitanika. Radilo se o mučnini blagog intenziteta. U 192 tjednoj analizi nije bilo novih sigurnosnih nalaza u prethodno neliječenih ispitanika, a u kojih je srednja vrijednost trajanja liječenja lijekom PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan bila 162,5 tjedna.

Tijekom kliničkog ispitivanja faze III GS-US-216-130 s darunavirom/kobicistatom (N=313 ispitanika koji prethodno nisu liječeni i ispitanici koji su prethodno liječeni), u 66,5% ispitanika javila se barem jedna nuspojava. Srednje trajanje liječenja bilo je 58,4 tjedana. Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (28%), mučnina (23%) i osip (16%). Ozbiljne nuspojave bile su dijabetes melitus, preosjetljivost (na lijek), upalni sindrom imunološke rekonstitucije, osip i povraćanje.

Za informacije o kobicistatu, pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave zabilježene s darunavirom/ritonavirom u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju

Klasifikacija organskih sustava prema MEDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	
manje često	herpes simpleks
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
manje često	trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
rijetko	povišen broj eozinofila
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije, preosjetljivost (na lijek)
<i>Endokrini poremećaji</i>	
manje često	hipotireoza, povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	dijabetes melitus, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija
manje često	giht, anoreksija, smanjen apetit, smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, hiperglikemija, rezistencija na inzulin, sniženi lipoproteini visoke gustoće, povećan apetit, polidipsija, povišena laktat dehidrogenaza u krvi
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nesanica
manje često	depresija, dezorijentiranost, anksioznost, poremećaj spavanja, nenormalni snovi, noćne more, smanjen libido
rijetko	stanje konfuzije, promijenjeno raspoloženje, nemir
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	glavobolja, periferna neuropatija, omaglica
manje često	letargija, parestezija, hipoestezija, disgeuzija, poremećaj pažnje, oštećenje pamćenja, somnolencija
rijetko	sinkopa, konvulzija, ageuzija, poremećaj ritma faza spavanja
<i>Poremećaji oka</i>	
manje često	konjunktivalna hiperemija, suho oko
rijetko	poremećaj vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
manje često	vertigo
<i>Srčani poremećaji</i>	
manje često	infarkt miokarda, angina pectoris, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, tahikardija

rijetko	akutni infarkt miokarda, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
manje često	dispneja, kašalj, epistaksa, nadraženost grla
rijetko	rinoreja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljevanje
često	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, povišene amilaze u krvi, dispepsija, distenzija abdomena, flatulencija
manje često	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, aftozni stomatitis, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u abdomenu, konstipacija, povišena lipaza, podrigivanje, oralna dizesteziya
rijetko	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe usne, obložen jezik
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišena alanin aminotransferaza
manje često	hepatitis, citolitički hepatitis, hepatička steatoza, hepatomegalija, povišene transaminaze, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni i osip koji svrbi), pruritus
manje često	angioedem, generalizirani osip, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, noćna znojenja, alopecija, akne, suha koža, pigmentacija noktiju
rijetko	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, kožne lezije, kseroderma
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	mialgija, osteonekroza, mišićni spazmi, mišićna slabost, artralgiya, bol u ekstremitetima, osteoporoza, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi
rijetko	mišićno-koštana ukočenost, artritis, ukočenost zglobova

<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
manje često	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, nefrolitijaza, povišen kreatinin u krvi, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, nokturija, polakizurija
rijetko	snižen bubrežni klirens kreatinina
rijetko	kristalna nefropatija [§]
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	astenija, umor
manje često	pireksija, bol u prsištu, periferni edem, malaksalost, osjećaj vrućine, iritabilnost, bol
rijetko	zimica, nenormalno osjećanje, kseroza

[§] Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet. Prema smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka (2. revizija, rujan 2009.), učestalost ove nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je primjenom „trojnog pravila“ (razmjera).

Nuspojave zabilježene s darunavirom/kobicistatom u odraslih bolesnika

Klasifikacija organskih sustava prema MEDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
često	preosjetljivost (na lijek)
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	anoreksija, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nenormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
vrlo često	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljev, mučnina
često	povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija, povišeni enzimi pankreasa
manje često	akutni pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišeni jetreni enzimi
manje često	hepatitis*, citolitički hepatitis*

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
vrlo često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni, pruritički osip, generalizirani osip i alergijski dermatitis)
često	angioedem, pruritus, urtikarija
rijetko	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima*, Stevens-Johnsonov sindrom*
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
često	mijalgija
manje često	osteonekroza*
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
rijetko	kristalna nefropatija*§
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	ginekomastija*
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	umor
manje često	astenija
<i>Pretrage</i>	
često	povišen kreatinin u krvi

* ove nuspojave nisu prijavljene tijekom iskustva iz kliničkih ispitivanja s darunavirom/kobicistatom ali su zabilježene tijekom liječenja s darunavirom/ritonavir, te se također mogu očekivati s darunavirom/kobicistatom.

§ Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet. Prema smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka (2. revizija, rujan 2009.), učestalost ove nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je primjenom „trojnog pravila“ (razmjera).

Opis odabranih nuspojava

Osip

U kliničkim ispitivanjima osip je bio uglavnom blag do umjeren, a često se javljao unutar prva četiri tjedna liječenja i nestao je s nastavkom doziranja. U slučajevima teške kožne reakcije vidjeti upozorenje u dijelu 4.4. U ispitivanju s jednom skupinom u kojem je darunavir od 800 mg jedanput na dan ispitivan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan i drugim antiretrovirusnim lijekovima 2,2% bolesnika prekinulo je liječenje radi osipa.

Tijekom kliničkog razvojnog programa raltegravira, u prethodno liječenih bolesnika, opažen je osip, koji je, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, češće opažen s režimima primjene koji sadrže lijek PREZISTA/ritonavir + raltegravir u usporedbi na režime koji su sadržavali samo lijek PREZISTA/ritonavir bez raltegravira ili raltegravir bez lijeka PREZISTA/ritonavir. Osip koji je prema mišljenju ispitivača bio povezan s lijekom, pojavio se u sličnim stopama. Stope osipa prilagođene izloženosti (svih uzroka) bile su 10,9; 4,2 odnosno 3,8 na 100 bolesnik-godina, a za osip povezan s lijekom bile su 2,4; 1,1 odnosno 2,3 na 100 bolesnik-godina. Osipi opaženi u kliničkim ispitivanjima bili su blage do umjerene težine i nisu rezultirali prekidom terapije (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Mišićno-koštani poremećaji

Povišeni CPK, mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza bili su prijavljeni uz primjenu inhibitora proteaze, osobito u kombinaciji s NRTI.

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost ovog nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (KART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje u bolesnika s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom koji primaju antiretrovirusne inhibitore proteaze (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti lijeka PREZISTA u kombinaciji s ritonaviroom u pedijatrijskih bolesnika temelji se na 48-tjednoj analizi podataka o sigurnosti dobivenim u tri ispitivanja faze II. U nastavku je navedena populacija bolesnika koja je bila procijenjena (vidjeti dio 5.1):

- 80 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina i težine najmanje 20 kg, prethodno liječenih ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali tablete lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 21 pedijatrijski bolesnik u dobi od 3 do < 6 godina i težine od 10 kg do < 20 kg (16 ispitanika imalo je od 15 kg do < 20 kg), prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali PREZISTA oralnu suspenziju s niskom dozom ritonavira dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 12 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina i težine najmanje 40 kg, koji nisu prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali tablete lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Općenito, sigurnosni profil primjene u ovih pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom opaženom u odrasloj populaciji.

Sigurnost lijeka PREZISTA u kombinaciji s kobicistatom u pedijatrijskih bolesnika ocjenjivala se u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg u sklopu kliničkog ispitivanja GS-US-216-0128 (prethodno liječeni, virološki suprimirani bolesnici, N=7). Analizom podataka o sigurnosti iz ovog ispitivanja provedenog u adolescentnih ispitanika nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi u odnosu na poznat sigurnosni profil darunavira i kobicistata u odraslih ispitanika.

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Od 1968 prethodno liječenih bolesnika, a primali su lijek PREZISTA primjenjen istodobno s ritonaviroom od 600/100 mg dva puta na dan, 236 bolesnika bilo je istodobno inficirano hepatitisom B ili C. Bolesnici s takvom koinfekcijom češće su imali povišene početne jetrene transaminaze i one neposredno uzrokovane liječenjem nego bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo akutnog predoziranja kod ljudi lijekom PREZISTA primijenjenim istodobno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira je ograničeno. Jednokratne doze do 3200 mg darunavira u obliku oralne otopine same i do 1600 mg darunavira u obliku tableta u kombinaciji s ritonavirima primjenjivale su se zdravim dobrovoljcima bez neželjenih simptomatskih učinaka.

Ne postoji poseban antidot za predoziranje lijekom PREZISTA. Liječenje predoziranja lijekom PREZISTA sastoji se od općenitih potpornih mjera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika. S obzirom da darunavir ima visoki afinitet vezanja na proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza bila korisna pri značajnijem uklanjanju djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE10.

Mehanizam djelovanja

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (K_D od $4.5 \times 10^{-12}M$). On selektivno inhibira cijepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u stanicama inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1 te laboratorijskih sojeva HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-stanica, humanim mononuklearnim stanicama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagima s medijanom vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog panela HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) i skupine O primarno izolata s EC_{50} vrijednostima u rasponu od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrijednosti EC_{50} prilično su ispod 50% raspona koncentracija stanične toksičnosti od 87 μM do > 100 μM .

Rezistencija

In vitro selekcija virusa rezistentnog na darunavir iz divljeg tipa HIV-1 bila je dugotrajna (> 3 godine). Odabrani virusi nisu mogli rasti u prisutnosti darunavira u koncentracijama iznad 400 nM. Virusi odabrani u tim uvjetima, koji su pokazivali smanjenu osjetljivost na darunavir, (raspon: 23–50 puta) pohranili su 2 do 4 aminokiselinskih supstitucija u genu proteaze. Smanjena osjetljivost virusa koji nastaju na darunavir u pokusu selekcije ne može se objasniti nastankom tih mutacija proteaza.

Podaci kliničkog ispitivanja provedenog među bolesnicima prethodno liječenih ART-om (ispitivanje *TITAN* i objedinjena analiza ispitivanja *POWER* 1, 2 i 3 te *DUET* 1 i 2) pokazali su da je virološki odgovor na lijek PREZISTA primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira bio smanjen kada su na početku ispitivanja bile prisutne ili su se razvile tijekom liječenja 3 ili više mutacija, povezane s rezistencijom na darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V i L89V).

Povišenje početne promjene vrijednosti (PV) EC_{50} darunavira bilo je povezano sa smanjenim virološkim odgovorom. Kao kliničke granice identificirani su 10-struko i 40-struko povećanje. Izolati s početnim $PV \leq 10$ puta su osjetljivi; izolati s $PV > 10$ puta do 40 puta imaju smanjenu osjetljivost; izolati s $PV > 40$ puta su rezistentni (vidjeti Kliničke rezultate).

Izolirani virusi u bolesnika na lijeku PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u kojih je došlo virološkog neuspjeha zbog ponovnog porasta virusa u krvi, bili su osjetljivi na tipranavir na početku liječenja u velikoj većini su slučajeva ostali osjetljivi na tipranavir i nakon liječenja.

Najniže stope razvoja rezistentnog HIV virusa opažene su u bolesnika prethodno neliječenih ART-om i koji su prvi put liječeni darunavirom u kombinaciji s drugim ART-om.

Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaze i gubitak osjetljivosti na IP kod viroloških neuspjeha na ishodu ispitivanja *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS 192. tjedan	ODIN 48. tjedan		TITAN 48. tjedan
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=298
Ukupni broj viroloških neuspjeha ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Povratak na početno stanje	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ispitanici u kojih nikada nije bilo supresije	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i sparni genotip na početku/na kraju liječenja, koji su razvili mutacije na ishodu ispitivanja, n/N				
Primarne (velike) IP mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
IP RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i odgovarajući fenotip na početku/na kraju liječenja koji pokazuju gubitak osjetljivosti na IP na ishodu u usporedbi s onim na početku liječenja, n/N				
Inhibitori proteaze (IP)				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ne-VF cenzoriran algoritam na temelju HIV-1 RNK < 50 kopija/ml, osim za ispitivanje *TITAN* (HIV-1 RNK < 400 kopija/ml)

^b IAS-USA liste

Niske stope razvijanja rezistentnog HIV-1 virusa bile su uočene u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ART-om i koji su liječeni prvi put s darunavirom/kobicistatom jedanput na dan u kombinaciji s drugim ART, i u bolesnika koji su prethodno liječeni ART-om bez mutacija povezanih s rezistencijom (RAM) na darunavir koji primaju darunavir/kobicistat u kombinaciji s drugim ART. Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaze i rezistenciju na IP u virološkom neuspjehu na ishodu ispitivanja GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 48. tjedan	
	Prethodno nisu liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N=295	Prethodno liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N=18
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i podaci o genotipu koji je razvio mutacije na ishodu ispitivanja, n/N		
Primarne (velike) IP mutacije	0/8	1/7
IP RAM	2/8	1/7
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i podaci o fenotipu koji pokazuju rezistenciju na IP na ishodu ispitivanja, n/N		
HIV IP darunavir	0/8	0/7

amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- ^a Virološki neuspjeh definiran je kao: nikad suprimiran: potvrđena HIV-1 RNK $< 1 \log_{10}$ smanjenje u odnosu na početnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml u 8.tjednu; povratak: HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nakon čega slijedi potvrđena HIV-1 RNK do ≥ 400 kopija/ml ili potvrđeni $> 1 \log_{10}$ HIV-1 RNK porast u odnosu na najnižu točku (*od engl.nadir*); prekid liječenja sa HIV-1 RNK ≥ 400 kopija/ml pri zadnjoj posjeti
- ^b IAS-USA liste
- ^c U GS-US216-130 fenotip na početku nije bio dostupan

Križna rezistencija

PV darunavira bila je manja od 10 puta za 90% od 3309 kliničkih izolata rezistentnih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir i/ili tipranavir pokazujući da virusi rezistentni na većinu IP-a ostaju osjetljivi na darunavir.

Kod viroloških neuspjeha u kliničkom ispitivanju *ARTEMIS* nije uočena križna rezistencija s drugim IP.

Kod viroloških neuspjeha u ispitivanju GS-US-216-130 nije uočena križna rezistencija s drugim HIV IP.

Klinički rezultati

Učinak farmakokinetičkog pojačivača kobicistata na darunavir bio je procijenjen u ispitivanju faze I u zdravih dobrovoljaca kojima je darunavir od 800 mg bio primijenjen bilo s kobicistatom od 150 mg ili ritonavir od 100 mg jedanput na dan. Farmakokinetički parametri darunavira pojačanog s kobicistatom u stanju dinamičke ravnoteže bili su usporedivi s ritonavir. Za informacije o kobicistatu, pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Odrasli bolesnici

Djelotvornost darunavira od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 150 mg kobicistata jedanput na dan u bolesnika prethodno neliječenih ART-om i u bolesnika prethodno liječenih ART-om
GS-US-216-130 je otvoreno ispitivanje ispitivanje faze III s jednom skupinom, koje je procijenilo farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost darunavira s kobicistatom u 313 HIVom-1 inficiranih odraslih bolesnika (295 prethodno neliječenih i 18 prethodno liječenih). Ovi bolesnici su primali darunavir 800 mg jedanput na dan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan s osnovnim liječenjem koje je uključilo 2 aktivna NRTI-ja po izboru ispitivača.

Bolesnici inficirani s HIVom-1 koji u bili pogodni za ovo ispitivanje na probiru su imali genotip koji nije pokazivao RAM za darunavir i koncentracije HIV-1 RNK u plazmi ≥ 1000 kopija/ml. Tablica ispod pokazuje podatke djelotvornosti iz analize nakon 48 tjedana iz ispitivanja GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Ishodi u 48.tjednu</i>	Prethodno neliječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan+ OOR N=295	Prethodno liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N=18	Svi ispitanici darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N=313
HIV-1 RNK < 50 kopija/mla	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Srednja vrijednost promjene HIV-1 RNK log u odnosu na početnu ($\log_{10}$ kopija/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni ^b	+174	+102	+170

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja

Djelotvornost lijeka PREZISTA od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira jedanput na dan u bolesnika prethodno neliječenih ART-om

Dokaz djelotvornosti lijeka PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan temelji se na analizi podataka dobivenih nakon 192 tjedna randomiziranog, kontroliranog, otvorenog ispitivanja faze III pod nazivom *ARTEMIS*, provedenog u bolesnika inficiranih virusom HIV-1, prethodno neliječenih ART-om, u kojem se uspoređivao lijek PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan s lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (primijenjena u režimu dva puta na dan ili jedanput na dan). U obje skupine primijenjen je točno određeni osnovni režim koji se sastojao od tenofovirdizoprosilfumarata 300 mg jedanput na dan i emtricitabina 200 mg jedanput na dan.

U tablici ispod prikazani su analizirani podaci djelotvornosti nakon 48 i 96 tjedana iz ispitivanja *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	48. tjedana			96. tjedan ^b		
<i>Ishodi</i>	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan n=346	Razlika liječenja (95% CI razlike)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan n=346	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml Svi bolesnici	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
S početnom HIV-RNK < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
S početnom HIV-RNK ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
S početnim brojem CD4+ stanica < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
S početnim brojem CD4+ stanica ≥ 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
medijan promjene broja CD4+ stanica od početne vrijednosti (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Podaci temeljeni na analizama u 48. tjednu.

^b Podaci temeljeni na analizama u 96. tjednu.

^c Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^d Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora.

^e Bolesnik koji nije završio ispitivanje ubilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s plazmatskom razinom HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nije inferioran liječenju lijekom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s dozom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan u ITT (engl. Intent-To-Treat) i OP (engl. On Protocol) populacijama. Ti su rezultati potvrđeni analizom podataka u 96. tjednu liječenja u ispitivanju *ARTEMIS*. Ti su podaci održani do 192. tjedna liječenja u ispitivanju *ARTEMIS*.

Djelotvornost lijeka PREZISTA od 600 mg dva puta na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira dva puta na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om

Dokaz djelotvornosti lijeka PREZISTA primijenjenog istodobno s ritonaviirom (600/100 mg dva puta na dan) u bolesnika prethodno liječenih ART-om temelje se na analizi podataka dobivenih nakon 96 tjedana liječenja u ispitivanju *TITAN* faze III u bolesnika prethodno liječenih ART-om, a neliječenih lopinavirom, na analizi podataka dobivenih nakon 48 tjedana liječenja u ispitivanju *ODIN* faze III u bolesnika prethodno liječenih ART-om bez DRV RAM, i analizama podataka dobivenih nakon 96 tjedana u ispitivanjima *POWER* 1 i 2, faze IIb u bolesnika prethodno liječenih ART-om koji imaju visoki stupanj rezistencije na PI.

TITAN je randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje otvorenog tipa, faze III pri čemu je uspoređivan lijek PREZISTA primijenjen istodobno s ritonaviirom (600/100 mg dva puta na dan) naspram lopinavira/ritonavira (400/100 mg dva puta na dan) kod odraslih bolesnika inficiranih HIV-1 prethodno liječenih ART-om, ali neliječenih lopinavirom. Obje skupine bolesnika su primale optimizirani osnovni režim (OOR) liječenja koji se sastojao od najmanje 2 antiretrovirusna lijeka (NRTI sa ili bez NNRTI).

Tablica ispod prikazuje analizirane podatke djelotvornosti nakon 48. tjedna ispitivanja *TITAN*.

TITAN			
Ishodi	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan + OOR n=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan + OOR n=297	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
medijan promjene broja CD4 ⁺ stanica od početne vrijednosti (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora.

^c Bolesnik koji nije završio ispitivanje = neuspjeh

U 48. tjednu, neinferiornost u virološkom odgovoru na liječenje lijekom PREZISTA/ritonavir, definiran kao postotak bolesnika s HIV-1 RNK razinom u plazmi < 400 i < 50 kopija/ml, pokazan je (uz prethodno definiranu 12% granicu neinferiornosti) za ITT i OP populaciju. Ti su rezultati potvrđeni analizom podataka u 96. tjednu liječenja u ispitivanju *TITAN*, sa 60,4% bolesnika u skupini liječenoj lijekom PREZISTA/ritonavir koji su imali HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 96. tjednu u usporedbi s 55,2% u skupini liječenoj lopinavirom/ritonaviirom [razlika: 5,2%, 95% CI (-2,8;13,1)].

ODIN je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III u kojem se PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan naspram lijeka PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om inficirani virusom HIV-1, a na probiru pri uključivanju u ispitivanje testiranje genotipa u tih bolesnika nije pokazalo mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), dok je probir HIV-1 RNK u plazmi bio > 1000 kopija/ml. Analiza djelotvornosti temeljila se na liječenju od 48 tjedana (vidjeti sljedeću tablicu). U obje skupine primijenjen je optimizirani osnovni režim (OOR) od ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Ishodi	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan + OOR n=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan + OOR n=296	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
S početnom HIV-1 RNK (kopija/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)

S početnim brojem CD4+ stanica (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
S podtipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Drugoc	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5d (-25; 16)

- ^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.
^b Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora.
^c Podtipovi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX.
^d Razlika srednjih vrijednosti.
^e Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja.

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s razinom u plazmi HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nije inferioran uz liječenje lijekom PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s dozom lijeka PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u ITT i OP populacijama.

Među bolesnicima prethodno liječenim ART-om, PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan ne smije se primjenjivati u bolesnika s jednom ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) ili s HIV-1 RNK ≥ 100 000 kopija/ml ili brojem CD4+ stanica < 100 stanica x 10⁶/l (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Za bolesnike s podtipovima HIV-1, osim podtipa B, dostupni su ograničeni podaci.

U randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima **POWER 1** i **POWER 2** uspoređivao se lijek PREZISTA primijenjen istodobno s ritonavirirom (600/100 mg dva puta na dan) s kontrolnom skupinom koja je primala režim IP prema izboru ispitivača u bolesnika inficiranih s HIV-1 koji su se pokazali neuspjeh u više od 1 režima s IP. U oba ispitivanja primijenjen je OOR koji se sastojao od najmanje 2 NRTI sa ili bez enfuvirtida (ENF).

Tablica ispod prikazuje objedinjene podatke djelotvornosti nakon 48 i 96 tjedana u ispitivanjima **POWER 1** i **POWER 2**.

Objedinjeni podaci ispitivanja POWER 1 i POWER 2						
	48. tjedan			96. tjedan		
<i>Ishodi</i>	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika liječenja	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika liječenja
HIV RNK < 50 kopija/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
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

- ^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.
^b Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja.
^c 95% intervali pouzdanosti.

Analize podataka liječenja od 96 tjedana u ispitivanjima **POWER** pokazale su održanu antiretrovirusnu djelotvornost i imunološku korist.

Od 59 bolesnika koji su odgovorili potpunom virusnom supresijom (< 50 kopija/ml) u 48. tjednu, 47 bolesnika (80% odgovora u 48. tjednu) pokazalo je odgovor i u 96. tjednu.

Početni genotip ili fenotip i virološki ishod

Početni genotip i PV darunavira (promjena u osjetljivosti u odnosu na referentnu vrijednost) pokazali su se predikcijskim faktorima virološkog ishoda.

Udio (%) bolesnika s odgovorom (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 24. tjednu) na lijek PREZISTA primjenjenog istodobno s ritonaviro (600/100 mg dva puta na dan) po početnom genotipu^a i početnoj PV darunavira te prema primjeni enfuvirtida (ENF): Poput tretirane analize POWER i DUET ispitivanja.

Odgovor (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 24. tjednu) %, n/N	Broj mutacija na početku liječenja ^a				DRV PV na početku liječenja ^b			
	Svi rasponi	0-2	3	≥ 4	Svi rasponi	≤ 10	10-40	> 40
Svi bolesnici	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Bolesnici koji još nisu uzimali/ne uzimaju prvi put ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Bolesnici koji prije nisu liječeni s ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Broj mutacija s popisa mutacija povezanih sa smanjenim odgovorom na lijek PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V ili L89V)

^b promjena vrijednosti EC₅₀

^c „Bolesnici koji još nisu uzimali/ne uzimaju prvi put ENF“ uključuje bolesnike koji još nisu uzimali ENF ili su ga uzimali, ali ne prvi put.

^d „Bolesnici bez iskustva u liječenju s ENF“ uključuje bolesnike koji su u ispitivanju ENF uzeli prvi put.

Pedijatrijski bolesnici

Djelotvornost lijeka PREZISTA u kombinaciji s ritonaviro u pedijatrijskih bolesnika

Pedijatrijski bolesnici prethodno liječeni ART-om u dobi od 6 do < 18 godina i težine najmanje 20 kg DELPHI je otvoreno ispitivanje faze II, koje procjenjuje farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira kod 80 pedijatrijskih bolesnika prethodno liječenih ART-om inficiranih s HIV-1, u dobi od 6 do 17 godina i težine najmanje 20 kilograma. Ovi bolesnici primali su lijek PREZISTA/ritonavir dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju prema tjelesnoj težini). Virološki odgovor bio je definiran kao sniženje HIV-1 RNK virusnog opterećenja u plazmi od najmanje 1,0 log₁₀ naspram početnih vrijednosti.

U ispitivanju je bilo dozvoljeno bolesnicima koji su bili pod rizikom od prekida terapije zbog nepodnošenja ritonavir oralne otopine (npr. nepodnošenje okusa) prijeći na oblik u kapsulama. Od 44 bolesnika koji su uzimali ritonavir oralnu otopinu, njih 27 prešlo je na 100 mg kapsule i time prešlo preporučeno doziranje na temelju tjelesne težine, a da pri tome nisu opažene promjene u sigurnosti.

DELPHI	
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>	PREZISTA/ritonavir n=80
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	47,5% (38)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 ⁺ stanica u odnosu na početni ^b	147

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

Prema TLOVR cenzoriranom algoritmu nevirološkog neuspjeha 24 (30,0%) bolesnika je doživjelo virološki neuspjeh, od čega je 17 (21,3%) bolesnika bilo s povratnim virološkim neuspjehom i 7 (8,8%) bolesnika je bilo bez odgovora.

Pedijatrijski bolesnici prethodno liječeni ART-om u dobi od 3 do < 6 godina

Farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost lijeka PREZISTA/ritonavir dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, procijenjene su u otvorenom ispitivanju **ARIEL** faze II, u 21 pedijatrijskog bolesnika prethodno liječenih ART-om inficiranih s HIV-1, u dobi od 3 do < 6 godina i težine 10 kg do < 20 kg. Bolesnici su primili režim liječenja dva puta na dan ovisno o tjelesnoj težini, pri čemu su bolesnici tjelesne težine 10 kg do < 15 kg primili darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dva puta na dan, dok su bolesnici tjelesne težine 15 kg do < 20 kg primili darunavir/ritonavir 375/50 mg dva puta na dan. U tjednu 48, virološki odgovor, definiran kao postotak bolesnika s potvrđenim virusnim opterećenjem u plazmi < 50 HIV-1 RNK kopija/ml, procijenjen je u 16 pedijatrijskih bolesnika u skupini 15 kg do < 20 kg i 5 pedijatrijskih bolesnika u skupini 10 kg do < 15 kg koji su primali lijek PREZISTA/ritonavir u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju prema tjelesnoj težini).

ARIEL		
Ishodi u 48. tjednu	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg n=5	15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Postotak promjene CD4+ od početne vrijednosti ^b	4	4
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni ^b	16	241

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje = neuspjeh

Dostupni su ograničeni podaci o djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika ispod 15 kg i nije moguće dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om u dobi od 12 godina do < 18 godina i težine najmanje 40 kg

DIONE je otvoreno ispitivanje faze II koje je procijenilo farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira u 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni ART-om, u dobi od 12 godina do < 18 godina i težine najmanje 40 kg. Ovi bolesnici su primili lijekove PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Virološki odgovor bio je definiran kao sniženje HIV-1 RNK virusnog opterećenja u plazmi od najmanje 1,0 log₁₀ naspram početnih vrijednosti.

DIONE	
Ishodi u 48. tjednu	PREZISTA/ritonavir n=12
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	83,3% (10)
Postotak promjene CD4+ od početne vrijednosti ^b	14
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni ^b	221
≥ 1.0 log ₁₀ sniženje virusnog opterećenja plazme naspram početnih vrijednosti	100%

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

Djelotvornost lijeka PREZISTA u kombinaciji s kobicistatom u pedijatrijskih bolesnika

U otvorenom ispitivanju faze II/III (GS-US-216-0128) ocjenjivale su se djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika darunavira od 800 mg u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg (u obliku zasebnih tableta) i najmanje 2 NRTI-ja u 7 prethodno liječenih, virološki suprimiranih adolescenata s HIV-1 infekcijom koji su težili najmanje 40 kg. Bolesnici su prethodno primali stabilan antiretrovirusni režim (tijekom najmanje 3 mjeseca), koji se sastojao od darunavira primijenjenog s ritonavirovom i 2 NRTI-ja. Zatim su prešli s ritonavira na kobicistat u dozi od 150 mg jedanput na dan te nastavili primjenjivati darunavir (N=7) i 2 NRTI-ja.

Virološki ishodi u 48. tjednu u virološki suprimiranih adolescenata koji su prethodno primali ART	
GS-US-216-0128	
Ishodi u 48. tjednu	Darunavir/kobicistat + najmanje 2 NRTI-ja (N=7)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml prema <i>snapshot</i> algoritmu američke Uprave za hranu i lijekove	85,7% (6)
Medijan promjene postotka CD4+ stanica od početne vrijednosti ^a	-6,1%
Medijan promjene broja CD4+ stanica od početne vrijednosti ^a	-342 stanice/mm ³

^a Nije provedena imputacija (opaženi podaci).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

U kliničkom ispitivanju s 36 trudnice (po 18 u svakoj skupini), procijenjena je terapija darunavir/ritonavir (600/100 mg dva puta na dan ili 800/100 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja tijekom drugog i trećeg trimestra, te postpartalno. Virološki odgovor je očuvan tijekom trajanja ispitivanja u obje skupine. Prijenos bolesti s majke na dijete nije zabilježen u novorođenčadi 31 ispitanice, koje su ostale na antiretrovirusnoj terapiji tijekom poroda. Nisu zabilježeni novi klinički značajni sigurnosni podaci u usporedbi s poznatim sigurnosnim profilom darunavira/ritonavira u HIV-1 inficiranih odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva darunavira primijenjenog istodobno s kobicistatom ili ritonavirovom, ispitivana su kod zdravih odraslih dobrovoljaca i kod bolesnika inficiranih s HIV-1. Izloženost darunaviru bila je viša kod bolesnika inficiranih s HIV-1 nego kod zdravih ispitanika. Povišena izloženost darunaviru kod bolesnika inficiranih s HIV-1 u usporedbi sa zdravim ispitanicima može se objasniti višim koncentracijama α_1 -kiselog glikoproteina (AAG, od engl. *α_1 -acid glycoprotein*) kod bolesnika inficiranih s HIV-1, što može rezultirati višim vezivanjem darunavira na AAG u plazmi i stoga višim koncentracijama u plazmi.

Darunavir se primarno metabolizira putem CYP3A. Kobicistat i ritonavir inhibiraju CYP3A te na taj način značajno povećavaju koncentracije darunavira u plazmi.

Za informacije o farmakokinetičkim svojstvima kobicistata, pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Apsorpcija

Darunavir se apsorbirao brzo nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija darunavira u plazmi uz prisustvo niske doze ritonavira općenito se postiže unutar 2,5–4,0 sata.

Apsolutna peroralna bioraspoloživost jednokratne doze od 600 mg samog darunavira bila je približno 37% i porasla na približno 82% u prisutnosti ritonavira od 100 mg dva puta na dan. Ukupni učinak pospješivanja farmakokinetike ritonaviriom bio je približno 14 puta veća sistemska izloženost darunaviru, kad se jednokratna doza od 600 mg darunavira dala peroralno u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta na dan (vidjeti dio 4.4).

Kada se uzima bez hrane, relativna bioraspoloživost darunavira u prisutnosti kobicistata ili niske doze ritonavira je niža u usporedbi s uzimanjem s hranom. Stoga se PREZISTA tablete moraju uzimati s kobicistatom ili ritonaviriom te uz hranu. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru.

Distribucija

Darunavir se približno 95% veže na proteine plazme. Darunavir se primarno veže na α_1 -kiselilipoprotein plazme.

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije samog darunavira bio je $88,1 \pm 59,0$ l (srednja vrijednost $\pm$ SD) i povećao se na $131 \pm 49,91$ (srednja vrijednost $\pm$ SD) u prisutnosti 100 mg ritonavira dva puta na dan.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja s humanim jetrenim mikrosomima pokazuju da darunavir primarno prolazi put oksidativnog metabolizma. Darunavir se ekstenzivno metabolira u jetrenom CYP sustavu, gotovo isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje ^{14}C -darunavir na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da većinu radioaktivnosti u plazmi nakon jednostruke doze od 400/100 mg darunavira s ritonaviriom treba pripisati osnovnoj djelatnoj tvari. Ustanovljena su najmanje 3 oksidativna metabolita darunavira kod ljudi; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Eliminacija

Nakon doze od 400/100 mg ^{14}C -darunavira s ritonaviriom, približno 79,5% i 13,9% primjenjene doze ^{14}C -darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći. 41,2% odnosno 7,7% primjenjene doze darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije darunavira bilo je približno 15 sati kad se kombinirao s ritonaviriom.

Intravenski klirens samog darunavira (150 mg) i u prisutnosti niske doze ritonavira bio je 32,8 l/h, odnosno 5,9 l/h.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviriom uzetih dva puta na dan, kod 74 prethodno liječena pedijatrijska bolesnika u dobi 6 do 17 godina i težinom najmanje 20 kg, pokazala je da primjena lijeka PREZISTA/ritonavira s doziranjem ovisnim o tjelesnoj težini rezultira izloženosti darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju lijek PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviriom uzetih dva puta na dan, kod 14 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi 3 do < 6 godina s težinom najmanje 15 kg do < 20 kg, pokazala je da doziranje ovisno o tjelesnoj težini rezultira izloženosti darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju lijek PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviriom uzetih jedanput na dan, kod 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni, u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, pokazala je da PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan rezultira izloženosti darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju lijek PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan. Stoga se isto doziranje od jedanput na dan može primijeniti kod adolescenata koji su prethodno liječeni u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, koji nemaju mutacije povezane s

rezistencijom na darunavir (DRV-RAM)* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavirovom uzetih jedanput na dan, kod 10 pedijatrijskih prethodno liječenih bolesnika, u dobi od 3 do < 6 godina i težine najmanje 14 kg do < 20 kg, pokazala je da je doziranje temeljeno na težini rezultiralo izloženošću darunaviru, sličnoj onoj postignutoj u odraslih koji su uzimali lijekove PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Dodatno, farmakokinetičko modeliranje i simulacija izloženosti darunaviru u pedijatrijskih bolesnika u rasponu dobi 3 do < 18 godina potvrdilo je izloženosti darunaviru kako je uočeno u kliničkim ispitivanjima, te je identificiralo režim doziranja za lijekove PREZISTA/ritonavir temeljen na težini jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike težine najmanje 15 kg koji prethodno nisu liječeni ART-om ili za prethodno liječene pedijatrijske bolesnike koji nemaju DRV-RAM* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira od 800 mg primijenjenog istodobno s kobicistatom od 150 mg u pedijatrijskih bolesnika ispitivala se u 7 adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg u sklopu ispitivanja GS-US-216-0128. Geometrijska srednja vrijednost izloženosti adolescenata (AUC_{τ}) bila je slična za darunavir, dok je za kobicistat bila 19% viša od izloženosti opažene u odraslih bolesnika koji su primali darunavir od 800 mg zajedno s kobicistatom od 150 mg u sklopu ispitivanja GS-US-216-0130. Opažena razlika u izloženosti kobicistatu nije se smatrala klinički značajnom.

	Odrasli u ispitivanju GS-US-216-0130, 24. tjedan (referentna skupina)^a srednja vrijednost (%CV) GLSM	Adolescenti u ispitivanju GS-US-216-0128, 10. dan (ispitivana skupina)^b srednja vrijednost (%CV) GLSM	Omjer GLSM-a (90% CI) (ispitivana/ referentna skupina)
N	60 ^c	7	
Farmakokinetički parametri za darunavir			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Farmakokinetički parametri za kobicistat			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

- ^a Podaci za 24. tjedan prikupljeni u ispitanika podvrgnutih intenzivnom farmakokinetičkom ispitivanju koji su primali 800 mg darunavira i 150 mg kobicistata.
- ^b Podaci za 10. dan prikupljeni u ispitanika podvrgnutih intenzivnom farmakokinetičkom ispitivanju koji su primali 800 mg darunavira i 150 mg kobicistata.
- ^c N=59 za AUC_{tau} i C_{tau}.
- ^d Koncentracija prije primjene doze (0 sati) koristila se kao zamjena za koncentraciju nakon 24 sata za potrebe procjenjivanja vrijednosti AUC_{tau} i C_{tau} u ispitivanju GS-US-216-0128.
- ^e N=57 i N=5 za C_{tau} (GLSM) u ispitivanju GS-US-216-0130 odnosno ispitivanju GS-US-216-0128.
- GLSM (engl. *geometric least-squares mean*), geometrijska srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata; CV (engl. *coefficient of variation*), koeficijent varijacije.

Starije osobe

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka kod HIV-om inficiranih bolesnika (n=12, dob ≥ 65) pokazala je da farmakokinetika darunavira nije bitno različita u rasponu dobi (18 do 75 godina) (vidjeti dio 4.4). Međutim, za bolesnike iznad dobi od 65 godina bili su dostupni samo ograničeni podaci.

Spol

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je neznatno višu izloženost darunaviru (16,8%) kod HIV-om inficiranih žena u usporedbi s muškarcima. Ta razlika nije klinički značajna.

Oštećenje bubrega

Rezultati ispitivanja masene ravnoteže s ¹⁴C-darunavirom s ritonavirovom pokazali su da se približno 7,7% primijenjene doze darunavira izluči u mokraći u nepromijenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem bubrega, analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je da kod bolesnika inficiranih HIV-om s umjerenim oštećenjem bubrega nije bilo značajnog utjecaja na farmakokinetiku darunavira (CrCl između 30–60 ml/min, n=20) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje jetre

Darunavir se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanjima primjene višestrukih doza lijeka PREZISTA primjenjenog istodobno s ritonavirovom (600/100 mg) dva puta na dan, pokazalo se da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi kod ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A, n=8) i umjerenim (Child-Pugh stadij B, n=8) oštećenjem jetre usporediva s onom kod zdravih ispitanika. Unatoč tome, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (Child-Pugh stadij A) i 100% (Child-Pugh stadij B) više. Klinički značaj ovog povišenja nije poznat, stoga se PREZISTA mora primjenjivati s oprezom. Učinak teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Ukupna izloženost darunaviru i ritonaviru nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dva puta na dan i darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dio antiretrovirusnog liječenja bila je općenito niža tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Ipak, farmakokinetički parametri nevezanog darunavira (tj. aktivnog), bili su manje sniženi tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem, zbog povišenja nevezane frakcije darunavira tijekom trudnoće u odnosu na postpartalno razdoblje.

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dva puta na dan, kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=12)^a	Treće tromjesečje trudnoće (n=12)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (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 za AUC_{12h}

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=17)	Treće tromjesečje trudnoće (n=15)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (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

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} bile su 28%, 26% odnosno 26% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} bile su 18%, 16% niže, odnosno 2% više, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput dnevno tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 33%, 31% odnosno 30% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 29%, 32% odnosno 50% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

Liječenje darunavirom/kobicistatom od 800/150 mg primijenjenog jedanput na dan tijekom trudnoće rezultira niskom izloženošću darunaviru. U žena koje uzimaju darunavir/kobicistat tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 49%, 56% odnosno 92% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 37%, 50% i 89% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Nevezana frakcija je bila također značajno snižena, uključujući oko 90%-tno smanjenje razina C_{min} . Glavni uzrok ovih niskih izloženosti je znatno smanjenje izloženosti kobicistatu što je posljedica indukcije enzima povezane s trudnoćom (vidjeti niže).

Farmakinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/kobicistata 800/150 mg jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima, tijekom drugog tromjesečja trudnoće, trećeg tromjesečja trudnoće i u postpartalnom razdoblju			
Farmakinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=7)	Treće tromjesečje trudnoće (n=6)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2,199
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

Izloženost kobicistatu je bila niža tijekom trudnoće, što potencijalno dovodi do suboptimalnog pojačanja darunavira. Tijekom drugog tromjesečja trudnoće, C_{max} , AUC_{24h}, i C_{min} kobicistata bile su 50%, 63% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće C_{max} , AUC_{24h}, i C_{min} kobicistata bile su 27%, 49% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su toksikološka ispitivanja na životinjama, pri izloženostima do razina kliničke izloženosti sa samim darunavirom, na miševima, štakorima i psima, a u kombinaciji s ritonavirovom na štakorima i psima.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod miševa, štakora i pasa, postojali su samo ograničeni učinci na liječenje darunavirom. Kod glodavaca, ciljni organi su bili hematopoetski sustav, sustav koagulacije krvi, jetra i štitnjača. Primijećeno je varijabilno, ali ograničeno smanjenje parametara koji se odnose na eritrocite, zajedno s povećanjima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Primjećene su promjene na jetri (hipertrofija hepatocita, vakuolizacija, povišeni enzimi jetre) i štitnjači (hipertrofija folikula). Kod štakora, kombinacija darunavira s ritonavirovom dovela je do malog povećanja učinka na parametre eritrocita, jetru i štitnjaču, te povećane incidencije fibroznih ožiljaka u pankreasu (samo kod mužjaka štakora) u usporedbi s liječenjem sa samim darunavirom. Kod pasa nije nađena veća toksičnost ciljnih organa pri izloženostima jednakim kliničkoj izloženosti pri preporučenoj dozi.

U provedenom istraživanju na štakorima, broj žutih tijela i implantacija bio je smanjen uz prisustvo maternalne toksičnosti. S druge strane, nije bilo učinka na parenje ili plodnost s liječenjem darunavirom do 1000 mg/kg/dan i razina izloženosti ispod onih (AUC - 0,5 puta) klinički preporučenih doza za ljude. Pri istim razinama doza, nije bilo teratogenosti s liječenjem darunavirom kod štakora i kunića, a niti kod miševa uz liječenje kombinacijom s ritonavirovom. Razine izloženosti su bile niže od onih s klinički preporučenom dozom za ljude. U procjeni prenatalnog i postnatalnog razvoja kod štakora, darunavir sa ili bez ritonavira, uzrokovao je prolazno smanjenje dobivanja tjelesne težine kod mladunčadi do prestanka laktacije, a također je došlo do nešto odgođenog otvaranja očiju i ušiju. Darunavir u kombinaciji s ritonavirovom je uzrokovao smanjenje broja mladunčadi koja je pokazala odgovor na iznenaadni podražaj 15. dana laktacije, a i smanjeno preživljavanje mladunčadi tijekom laktacije. Ti učinci mogu biti sekundarni na izloženost mladunčadi djelatnoj tvari putem mlijeka i/ili materinske toksičnosti. Djelovanja darunavira primijenjenog samog ili u kombinaciji s ritonavirovom na funkcije nakon prestanka laktacije nije bilo. Kod mladih štakora koji su primali darunavir do 23-26 dana života, primijećen je povećani mortalitet s konvulzijama u nekih životinja. Izloženost u plazmi, jetri i mozgu, bila je značajno viša nego kod odraslih štakora, nakon usporedivih doza u mg/kg između 5. i 11. dana starosti. Nakon 23. dana života izloženost je usporediva s onom u odraslih štakora. Izloženost je vjerojatno povećana barem djelomično i zbog nerazvijenih enzima koji metaboliziraju lijek kod mladih životinja. Nije bila zabilježena smrtnost uslijed liječenja mladih štakora pri dozi od 1000 mg/kg darunavira (jednokratna doza) na 26. dan starosti ili pri dozama od 500 mg/kg (ponovljene doze) od 23. do 50. dana starosti. Profili izloženosti i toksičnosti bili su usporedivim s onim opaženim kod odraslih štakora.

S obzirom na nesigurnost vezanu uz poznavanje brzine razvoja ljudske krvno-moždane barijere i jetrenih enzima, PREZISTA s niskom dozom ritonavira ne smije se primjenjivati pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 3 godine starosti.

Karcinogeni potencijal darunavira procjenjivao se tijekom 104 tjedna, peroralnom primjenom darunavira kod miševa i štakora. Dnevne doze od 150, 450 i 1000 mg/kg bile su primijenjene miševima te doze od 50, 150 i 500 mg/kg bile su primijenjene štakorima. S dozom povezana povišenja incidencije hepatocelularnog adenoma i karcinoma bilo je opaženo kod mužjaka i ženki obje vrste. Folikularni stanični adenom štitnjače zabilježen je kod muških štakora. Primjena darunavira nije uzrokovala statistički značajno povišenje incidencije bilo koje druge benigne ili maligne neoplazme kod miševa i štakora. Smatra se da su opaženi hepatocelularni tumori i tumori štitnjače kod glodavaca od ograničenog značaja za ljude. Ponovljena primjena darunavira štakorima uzrokovala je indukciju mikrosomalnih enzima jetre te povećanu eliminaciju hormona štitnjače, što je kod štakora predispozicija za razvoj neoplazmi štitnjače, ali ne i kod ljudi. Pri najvišim ispitivanim dozama, sistemske izloženosti darunaviru (temeljene na AUC), bila je veća između 0,4 i 0,7 puta (kod miševa) te 0,7 i 1 puta (kod štakora), u odnosu na opaženu izloženost kod ljudi pri preporučenom terapijskim dozama.

Nakon 2 godine primjene darunavira pri izloženostima koja je jednaka ili ispod izloženosti kod ljudi, primijećene su promjene na bubrezima kod miševa (nefroza) i štakora (kronična progresivna nefropatija).

Darunavir nije bio mutagen ili genotoksičan u setu *in vitro* i *in vivo* testova uključujući reverznu bakterijsku mutaciju (Ames), kromosomsku aberaciju u ljudskim limfocitima te *in vivo* mikroneukleusni test kod miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilceluloza
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij
citratna kiselina, hidrat
sukraloza
aroma jagode i vrhnja
sredstvo za prikrivanje okusa
natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Ne izlagati prekomjernoj toplini.
Čuvati u originalnom spremniku.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica jantarne boje za višestruko doziranje za 200 ml suspenzije s polipropilenskim zatvaračem sa umetkom od LDPE pakirana s pipetom za oralno doziranje od 6 ml s odmjernim oznakama svakih 0,2 ml. Vrat bočice je ispunjen umetkom od polietilena niske gustoće (LDPE) koji odgovara dozirnoj pipeti.

PREZISTA oralna suspenzija dostupna je u pakiranjima od jedne bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije svakog doziranja snažno protresite bočicu. Priložena pipeta za oralno doziranje ne smije se koristiti za druge lijekove.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/380/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. veljače 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. rujna 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

PREZISTA 75 mg filmom obložene tablete
PREZISTA 150 mg filmom obložene tablete
PREZISTA 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PREZISTA 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

PREZISTA 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

PREZISTA 600 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži najviše 2,750 mg boje sunset yellow FCF (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

PREZISTA 75 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta.

Bijela duguljasta tableta od 9,2 mm, s utisnutim „75“ na jednoj strani i „TMC“ na drugoj strani.

PREZISTA 150 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta.

Bijela ovalna tableta od 13,7 mm, s utisnutim „150“ na jednoj strani i „TMC“ na drugoj strani.

PREZISTA 600 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta.

Narančasta ovalna tableta od 21,1 mm, s utisnutim „600MG“ na jednoj strani i „TMC“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PREZISTA, primijenjena istodobno s niskom dozom ritonavira, indicirana je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje bolesnika koji su inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) (vidjeti dio 4.2).

Tablete PREZISTA od 75 mg, 150 mg i 600 mg mogu se primjenjivati da bi se osigurali prikladni režimi doziranja (vidjeti dio 4.2):

- Za liječenje HIV-1 infekcije u odraslih bolesnika prethodno liječenih antiretrovirusnom terapijom (ART), uključujući bolesnike koji su prethodno bili liječeni u znatnoj mjeri.
- Za liječenje HIV-1 infekcije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i težine najmanje 15 kg.

Pri donošenju odluke o početku liječenja lijekom PREZISTA primjenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira, mora se pažljivo razmotriti dosadašnje liječenje pojedinog bolesnika i obrasce mutacija povezanih s različitim lijekovima. Smjernice za primjenu lijeka PREZISTA moraju se temeljiti na

genotipskim i fenotipskim pretragama (kada su dostupne) kao i dosadašnjem liječenju (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije. Nakon početka terapije lijekom PREZISTA, bolesnicima se mora savjetovati da ne mijenjaju doziranje, oblik doze ili prekidaju terapiju, bez da o tome nisu razgovarali s liječnikom.

Doziranje

PREZISTA se uvijek mora primjenjivati peroralno s niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga se, prije početka terapije lijekom PREZISTA, mora pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za ritonavir.

PREZISTA je također dostupna i kao oralna suspenzija za primjenu u bolesnika koji ne mogu progutati PREZISTA tablete (molimo pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za PREZISTA oralnu suspenziju).

Odrasli bolesnici prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART-om)

Preporučeni režim doziranja je 600 mg dva puta na dan uz 100 mg ritonavira dva puta na dan uzeto s hranom. PREZISTA od 75 mg, 150 mg i 600 mg tablete mogu se primjeniti za dostizanje režima doziranja od 600 mg dva puta na dan.

Primjena tableta od 75 mg i 150 mg za dostizanje preporučene doze primjerena je kada postoji mogućnost preosjetljivosti na specifična bojila ili teškoće pri gutanju tableta od 600 mg.

Odrasli bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om

Za preporučena doziranja kod bolesnika koji nisu prethodno liječeni ART-om, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka PREZISTA 400 mg i 800 mg tablete.

Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 15 kg)

Doza lijeka PREZISTA i ritonavira na temelju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika, prikazana je u tablici niže.

Preporučena doza tableta PREZISTA i ritonavira^a za liječenje pedijatrijskih bolesnika (3 do 17 godina) koji nisu prethodno liječeni ART-om	
Tjelesna težina (kg)	Doza (jedanput na dan s hranom)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedanput na dan
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedanput na dan
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedanput na dan

^a ritonavir oralna otopina: 80 mg/ml

Pedijatrijski bolesnici prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 15 kg)
Uobičajeno se preporučuje PREZISTA dva puta na dan uz ritonavir uzeto s hranom.

Režim doziranja lijeka PREZISTA jedanput na dan s ritonavikom uzeto s hranom, može se primjeniti u bolesnika koji su prethodno bili izloženi antiretrovirusnim lijekovima, ali nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM)* i koji imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i CD4+ broj stanica ≥ 100 stanica x 10⁶/l.

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

Doze lijeka PREZISTA i ritonavira za pedijatrijske bolesnike na temelju težine navedene su tablici niže. Preporučena doza lijeka PREZISTA uz nisku dozu ritonavira ne smije prelaziti preporučenu dozu za odrasle (600/100 mg dva puta na dan ili 800/100 mg jedanput na dan).

Preporučena doza tableta lijeka PREZISTA i ritonavira^a za pedijatrijske bolesnike (od 3 do 17 godina) koji su prethodno liječeni		
Tjelesna težina (kg)	Doza (jedanput na dan s hranom)	Doza (dva puta na dan s hranom)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedanput na dan	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir, dva puta na dan
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedanput na dan	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir, dva puta na dan
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedanput na dan	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir, dva puta na dan

^a oralna otopina ritonavira: 80 mg/ml

Za pedijatrijske bolesnike koji su prethodno liječeni ART-om, preporučuje se testiranje genotipa HIV-a. Međutim, kada testiranje genotipa HIV-a nije moguće provesti, preporučeni režim doziranja lijeka PREZISTA/ritonavir je jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu uzimali inhibitore proteaze HIV-a i dva puta na dan, preporučeni režim doziranja u bolesnika koji su prethodno uzimali inhibitore proteaze HIV-a.

Primjena samo tableta od 75 mg i 150 mg ili oralne suspenzije od 100 mg/ml da se dostigne preporučena doza lijeka PREZISTA može biti primjerena kada postoji mogućnost preosjetljivosti na specifična bojila.

Preporuka u slučaju propuštenih doza

U slučaju kad se doza lijeka PREZISTA i/ili ritonavira propusti unutar 6 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike se mora uputiti da propisanu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira uzmu s hranom što je prije moguće. Ako se primijeti da je doza propuštena više od 6 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka, propuštena doza se ne smije uzeti, a bolesnik mora ponovno nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ova smjernica temeljena je na 15 satnom poluvijeku darunavira u prisutnosti ritonavira te preporučenom intervalu doziranja od približno 12 sati.

Ako bolesnik povratu unutar 4 sata nakon uzimanja lijeka, treba što prije uzeti još jednu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira s hranom. Ako bolesnik povratu više od 4 sata nakon uzimanja lijeka, ne treba uzeti drugu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Za ovu populaciju dostupne su ograničene informacije, stoga se PREZISTA u toj dobnoj skupini mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Darunavir se metabolizira putem jetrenog sustava. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre, međutim PREZISTA se u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetre. Teško oštećenje jetre može rezultirati povećanom izloženosti darunaviru i pogoršati njegov sigurnosni profil. Stoga se PREZISTA ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

PREZISTA/ritonavir se ne smiju primjenjivati u djece tjelesne težine manje od 15 kg, jer doza za ovu populaciju nije ustanovljena na dovoljnom broju bolesnika (vidjeti dio 5.1). PREZISTA/ritonavir se ne smiju primjenjivati u djece mlađe od 3 godine zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Režim doziranja za lijek PREZISTA i ritonavir na temelju tjelesne težine naveden je u tablicama iznad.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja prilagodba doze darunavira/ritonavira nije potrebna. PREZISTA/ritonavir se smiju uzimati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.2).

Način primjene

Bolesnike se mora uputiti da uzimaju lijek PREZISTA s niskom dozom ritonavira unutar 30 minuta nakon završetka obroka. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Kombinacija snažnih induktora CYP3A poput rifampicina s lijekom PREZISTA uz istodobno nisku dozu ritonavira (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s kombinacijom lijekova lopinavir/ritonavir (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira s lijekovima čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima. Ti djelatne tvari, primjerice uključuju:

- alfuzozin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin kada se primjenjuje kod bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 4.5)
- ergot derivate (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksefol
- lurasidon, pimoqid, kvetiapin, sertindol (vidjeti dio 4.5)
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam (mjere opreza za parenteralnu primjenu midazolama vidjeti dio 4.5)
- sildenafil - kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin i lomitapid (vidjeti dio 4.5)
- tikagrelor (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se redovita procjena virološkog odgovora. U slučaju nepostojanja ili gubitka virološkog odgovora moraju se provesti pretrage na rezistenciju.

PREZISTA se uvijek mora primjenjivati peroralno s niskom dozom ritonavira koji pospješuje farmakokinetiku i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Stoga se, prije početka terapije lijekom PREZISTA, mora pročitati odgovarajući sažetak opisa svojstava za ritonavir.

Povišenje doze ritonavira od one preporučene u dijelu 4.2, nije imalo značajan učinak na koncentracije darunavira. Ne preporučuje se mijenjati dozu ritonavira.

Darunavir se pretežno veže na α_1 -kiseli glikoprotein. Ovo je vezanje na protein ovisno o koncentraciji i pokazatelj je mogućnosti zasićenja vezanja. Stoga se ne može isključiti istiskivanje proteina lijekovima koji imaju visoki afinitet vezanja na α_1 -kiseli glikoprotein (vidjeti dio 4.5).

ART-om prethodno liječeni bolesnici - doziranje jedanput na dan

PREZISTA koja se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira jedanput na dan, u ART-om prethodno liječenih bolesnika, ne smije se primjenjivati kod onih bolesnika koji imaju jednu ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*) ili HIV-1 RNK $\geq 100\,000$ kopija/ml ili broj CD4+ stanica < 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2). U toj populaciji nisu ispitivane druge kombinacije s optimiziranim osnovnim režimom (OOR) osim $s \geq 2$ NRTI (nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, od engl. *Nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors*). Za bolesnike s drugim podtipovima HIV-1 osim B dostupni su ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

PREZISTA se ne preporučuje kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine starosti ili manje od 15 kg tjelesne težine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

Trudnoća

PREZISTA/ritonavir se tijekom trudnoće smiju uzimati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik. Kod trudnica je potreban oprez s konkomitantnom terapijom koja može dodatno sniziti izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Starije osobe

S obzirom da su dostupni ograničeni podaci o primjeni lijeka PREZISTA kod bolesnika u dobi od 65 godina i više, nužan je oprez kod primjene lijeka PREZISTA u starijih bolesnika zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre, te istodobne bolesti ili druge terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije

Tijekom kliničkog dijela programa razvoja lijeka darunavir/ritonavir (n=3063), teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene vrućicom i/ili povišenjima transaminaza, bile su prijavljene u 0,4% bolesnika. DRESS (osip izazvan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima) i Stevens-Johnsonov sindrom bili su rijetko ($< 0,1\%$) prijavljivani, a tijekom postmarketinškog iskustva prijavljene su toksička epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza. PREZISTA moraju se odmah prestati uzimati ako se razviju znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, ali nisu ograničeni na, teški osip ili osip praćen vrućicom, općom malaksalošću, umorom, tupim bolovima u mišićima i zglobovima, stvaranjem mjehurića, oralnim lezijama, konjunktivitisom, hepatitisom i/ili eozinofilijom.

Osip se javio češće u bolesnika s iskustvom u liječenju po režimima koji sadrže lijek PREZISTA/ritonavir + raltegravir u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni lijekom PREZISTA/ritonavir bez raltegravira ili raltegravirom bez lijeka PREZISTA (vidjeti dio 4.8).

Darunavir sadrži sulfonamidnu funkcionalnu skupinu. PREZISTA se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

Hepatotoksičnost

Lijekom izazvan hepatitis (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis) bio je prijavljen kod liječenja lijekom PREZISTA. Tijekom kliničkog razvojnog programa darunavir/ritonavir (n=3063), hepatitis je prijavljen kod 0,5% bolesnika koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju lijekom

PREZISTA/ritonavir. Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis B ili C, imaju povećani rizik za nastanak poremećaja funkcije jetre uključujući teške i potencijalno fatalne jetrene nuspojave. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, potrebno je slijediti relevantne Upute o lijeku koji postoje za te lijekove.

Prije početka terapije s PREZISTA/ritonavir, moraju se provesti odgovarajuća laboratorijska ispitivanja, te se bolesnike mora pratiti tijekom liječenja. Mora se razmotriti pojačano praćenje AST/ALT kod bolesnika s podležućim kroničnim hepatitisom, cirozom ili kod bolesnika koji su prije liječenja imali povišenja transaminaza, posebno tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja lijekom PREZISTA/ritonavir.

Ako postoje dokazi o novoj ili pogoršanju disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povišenje enzima jetre i/ili simptomi poput umora, anoreksije, mučnine, žutice, tamne mokraće, osjetljivosti jetre, hepatomegalije) kod bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA/ritonavir, mora se odmah razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka PREZISTA nije ustanovljena kod bolesnika s teškim podležućim poremećajima jetre, stoga je PREZISTA kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. PREZISTA se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre zbog povišenja koncentracija nevezanog darunavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze za darunavir/ritonavir kod bolesnika s oštećenjem bubrega. S obzirom da darunavir i ritonavir imaju visok afinitet vezanja na proteine plazme, nije vjerojatno da bi se značajno uklonili hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Prema tome, kod takvih bolesnika nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu kod bolesnika s hemofilijom tipa A i B koji su liječeni inhibitorima proteaze. Kod nekih je bolesnika primjenjen dodatni faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva, liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno uvedeno u slučaju prekida liječenja. Pretpostavlja se da postoji uzročno posljedična povezanost, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnike s hemofilijom se stoga mora upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višeznačna (uključuje primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su naročito kod bolesnika s uznapređovalom HIV bolešću i/ili s dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Bolesnike se mora savjetovati da potraže medicinski savjet ako osjete stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART), može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su

reakcije obično zamijećene unutar prvih tjedana ili mjeseci od uvođenja KART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (prije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koji simptomi upale moraju se procijeniti te uvesti liječenje ako je potrebno. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima s lijekom PREZISTA primijećena je reaktivacija herpesa simpleksa i herpesa zostera uz istodobno liječenje s niskom dozom ritonavira.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Interakcije s lijekovima

Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija s darunavirom u dozama nižima od preporučenih. Stoga, učinci na istodobno primijenjene lijekove mogu biti podcijenjeni pa može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti. Za potpune informacije o interakcijama s drugim lijekovima vidjeti dio 4.5.

Efavirenz u kombinaciji s pojačanim lijekom PREZISTA jedanput na dan može rezultirati suboptimalnom vrijednošću C_{min} darunavira. Ako je potrebno primjenjivati efavirenz u kombinaciji s lijekom PREZISTA, za PREZISTA/ritonavir se mora primijeniti režim od 600/100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.5).

Po život opasne i fatalne interakcije lijekova prijavljene su u bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A i P-glikoproteina (P-gp; vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

PREZISTA 600 mg tablete sadrže „sunset yellow“ FCF (E110), boju koja može uzrokovati alergijsku reakciju.

PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija bila su provedena samo u odraslih.

Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s ritonavirom

Darunavir i ritonavir su inhibitori CYP3A, CYP2D6 i P-gp-a. Istodobna primjena darunavira/ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A i/ili CYP2D6 ili prenose putem P-gp-a može rezultirati povećanom sistemskom izloženošću tim lijekovima, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

Istodobna primjena darunavira/ritonavira s lijekovima čiji aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može dovesti do smanjenih koncentracija tih aktivnih metabolita u plazmi, što potencijalno može dovesti do gubitka njihovog terapijskog učinka (vidjeti tablicu interakcija u nastavku).

PREZISTA primijenjena istodobno s niskom dozom ritonavira se ne smije kombinirati s lijekovima čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A i čija je povišena sistemska izloženost povezana s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (uski terapijski indeks) (vidjeti dio 4.3).

Ukupni učinak ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača očitovao se u približno 14 puta većoj sistemskoj izloženosti darunaviru kada se primijeni jednokratna peroralna doza od 600 mg darunavira u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta na dan. Stoga se PREZISTA mora primjenjivati samo u kombinaciji s niskom dozom ritonavira koji služi kao farmakokinetički pojačivač (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Kliničko ispitivanje u kojem je korišten koktel lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 pokazala su povišenje aktivnosti CYP2C9 i CYP2C19 i inhibiciju aktivnosti CYP2D6 uz prisustvo lijekova darunavir/ritonavir, što može biti pripisano prisustvu niske

doze ritonavira. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2D6 (poput flekainida, propafenona, metoprolola) može rezultirati povišenjem plazmatskih koncentracija tih lijekova, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C9 (poput varfarina) te CYP2C19 (poput metadona), može rezultirati smanjenjem sistemske izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Iako je učinak na CYP2C8 bio ispitivan samo *in vitro*, istodobna primjena darunavira i ritonavira i drugih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8 (poput paklitaksela, rosiglitazona, repaglinida) može rezultirati smanjenom sistemskom izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Ritonavir inhibira transportere P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3 te istodobna primjena sa supstratima ovih transportera može rezultirati povećanjem koncentracije ovih lijekova u plazmi (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini i bosentan; vidjeti tablicu interakcija ispod).

Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru/ritonaviru

Darunavir i ritonavir se metaboliziraju putem CYP3A. Moglo bi se očekivati da lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A povećavaju klirens darunavira i ritonavira, što bi rezultiralo nižim koncentracijama darunavira i ritonavira u plazmi (npr. rifampicin, gospina trava, lopinavir). Istodobna primjena darunavira i ritonavira i drugih lijekova koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens darunavira i ritonavira te može rezultirati povišenjem koncentracija darunavira i ritonavira u plazmi (npr. indinavir, antifungalni azoli poput klotrimazola). Ove interakcije su opisane u donjoj tablici interakcija.

Tablica interakcija

Interakcije između lijeka PREZISTA/ritonavira i antiretrovirusnih te ne-antiretrovirusnih lijekova navedene su u donjoj tablici. Smjer strelice za svaki farmakokinetički parametar utemeljen je na 90%-tnom intervalu pouzdanosti za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti unutar granice ($\leftrightarrow$), ispod ($\downarrow$) ili iznad ($\uparrow$) raspona 80-125% (nije određeno, označeno je kao „NO“).

Nekoliko ispitivanja interakcija (označeno s [#] u donjoj tablici) provodilo se s nižom dozom darunavira od preporučene, ili uz različit režim doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje). Učinci na istodobno primijenjene lijekove tako mogu biti podcijenjeni te može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti.

Donja tablica primjera interakcija s drugim lijekovima nije sveobuhvatna, stoga je potrebno proučiti informacije o lijeku za svaki lijek koji se primjenjuje zajedno s lijekom PREZISTA, kako bi se informirali o metabolizmu lijeka, putovima interakcije, potencijalnim rizicima i specifičnim aktivnostima koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

INTERAKCIJE I PREPORUČENE DOZE S DRUGIM LIJEKOVIMA		
Primjeri lijekova prema terapijskoj skupini	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke vezane uz istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA HIV		
<i>Inhibitori prijenosa lanca integaze</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C _{24h} $\downarrow$ 38% dolutegravir C _{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Koristeći unakrsnu usporedbu ispitivanja s prethodnim farmakokinetičkim podacima	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i dolutegravir mogu se uzimati bez prilagodbe doze.

Raltegravir	Neka klinička ispitivanja pokazuju da raltegravir može uzrokovati umjereno smanjenje koncentracija darunavira u plazmi.	Za sada se čini učinak raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi nije klinički značajan. PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i raltegravirom može se primijeniti bez prilagodbe doze.
Nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Didanozin 400 mg jedanput na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C _{min} ND didanozin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	PREZISTA se može istodobno primijeniti s niskom dozom ritonavira i didanozinom bez prilagodbe doze. Didanozin treba primijeniti na prazan želudac, odnosno treba ga primijeniti 1 sat prije ili 2 sata nakon lijeka PREZISTA/ritonavir koji se uzimaju s hranom.
Tenofovirdizoproksil 245 mg jedanput na dan [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑tenofovira zbog učinka na transport putem MDR-1 u bubrežnim tubulima)	Praćenje funkcije bubrega može biti indicirano kada se PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira, daje u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom, posebno kod bolesnika s podležućom sistemskom ili bubrežnom bolešću ili kod bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove.
Emtricitabin/tenofovirafenamid	Tenofovirafenamid ↔ Tenofovir ↑	Preporučena doza emtricitabin/tenofovirafenamida kada se uzima s pojačanim lijekom PREZISTA je 200/10 mg jedanput na dan.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nije ispitano. Na temelju različitih puteva eliminacije drugih NRTI-ova, zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, koji se primarno izlučuju putem bubrega, te abakavira čiji metabolizam nije posredovan CYP450, ne očekuju se interakcije ovih lijekova i lijeka PREZISTA primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira.	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira može se primijeniti s ovim NRTI lijekovima bez prilagodbe doze.
Ne-nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jedanput na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz zbog inhibicije CYP3A) (↓ darunavir zbog indukcije CYP3A)	Kliničko praćenje toksičnosti na središnji živčani sustav povezano s povećanom izloženosti efavirensu može biti indicirano kada je PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i dana u kombinaciji s efavirensom. Efavirenz u kombinaciji s lijekom PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim vrijednostima darunavira C _{min} . Ako se efavirenz primjenjuje u kombinaciji s lijekom PREZISTA/ritonavir, mora se primijeniti lijek PREZISTA/ritonavir 600/100 mg u režimu doziranja dva puta na dan (vidjeti dio 4.4).
Etravirin 100 mg dva puta na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i etravirinom 200 mg dva puta na dan može se primijeniti bez prilagodbe doze.

Nevirapin 200 mg dva puta na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% # koncentracija darunavira bila je konzistentna s već postojećim podacima (↑ nevirapin zbog CYP3A inhibicije)	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i nevirapinom može se primijeniti bez prilagodbe doze.
Rilpivirin 150 mg jedanput na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i rilpivirinom može se primijeniti bez prilagodbe doze.
<i>Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – bez istodobne primijene dodatne niske doze ritonavira †</i>		
Atazanavir 300 mg jedanput na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: usporedba atazanavir/ritonavir 300/100 mg jedanput na dan naspram atazanavir 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan. Darunavir: usporedba darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan naspram darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan u kombinaciji s atazanavirom 300 mg jedanput na dan.	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i atazanavirom može se primijeniti bez prilagodbe doze.
Indinavir 800 mg dva puta na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: usporedba indinavir/ritonavir 800/100 mg dva puta na dan vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dva puta na dan Darunavir: usporedba darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji s indinavirom 800 mg dva puta na dan.	Kada se PREZISTA primjeni istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s indinavirom, može biti potrebna prilagodba doze indinavira s 800 mg dva puta na dan na 600 mg dva puta na dan u slučaju nepodnošljivosti.

Sakvinavir 1000 mg dva puta na dan	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C_{min} ↓ 18% sakvinavir C_{max} ↓ 6% Sakvinavir: usporedba sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dva puta na dan naspram sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dva puta na dan Darunavir: usporedba darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan naspram darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji sa sakvinavirom 1000 mg dva puta na dan.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka PREZISTA istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji sa sakvinavirom.
Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – uz istodobnu primijenu niske doze ritonavira †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dva puta na dan	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ na temelju normaliziranih vrijednosti neovisnih o dozi	Zbog smanjene izloženosti (AUC) darunaviru za 40%, primjerene kombinirane doze nisu ustanovljene. Odavde proizlazi da je istodobna primjena lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira i kombiniranog lijeka s lopinavira/ritonavira kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTAGONIST CCR5		
Maravirok 150 mg dva puta na dan	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C_{min} ND maravirok C_{max} ↑ 129% koncentracije darunavira, ritonavira bile su sukladne s podacima u anamnezi.	Doza maraviroka mora biti 150 mg dva puta na dan kada se primjenjuje istodobno s lijekom PREZISTA u kombinaciji s niskom dozom ritonavira.
ANTAGONISTI α1-ADRENORECEPTORA		
Alfuzozin	Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da će PREZISTA povećati koncentracije alfuzozina u plazmi.	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s alfuzozinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANESTETIK		
Alfentanil	Nije ispitano. Metabolizam alfentanila posredovan je putem CYP3A, i kao takav može biti inhibiran lijekom PREZISTA istodobno primijenjenom s niskom dozom ritonavira.	Istodobna primjena s lijekom PREZISTA i niskom dozom ritonavira može zahtijevati snižavanje doze alfentanila i zahtijeva praćenje rizika na produljenu ili odgođenu respiratornu depresiju.

ANTIANGINICI/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (sistemijski) Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Nije ispitano. Očekuje se da će PREZISTA povećati koncentracije ovih antiaritmika u plazmi. (CYP3A i/ili CYP2D6 inhibicija)	Nužan je oprez, te ako je dostupno, preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija za ove antiaritmike kada se primjenjuje istodobno s lijekom PREZISTA s niskom dozom ritonavira. Istodobna primjena lijeka PREZISTA istodobno primijenjenog s niskom dozom ritonavira i amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradina, kinidina ili ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Digoksin 0,4 mg jednokratna doza	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29% (↑digoksina zbog vjerojatne inhibicije P-gp)	Budući da digoksin ima uzak terapijski indeks, preporučuje se inicijalno prepisati najnižu moguću dozu digoksina u slučaju kada se digoksin daje bolesnicima koji su na terapiji darunavirom/ritonavirom. Doza digoksina mora se pažljivo titrirati kako bi se postigao željeni klinički učinak dok se procjenjuje ukupno kliničko stanje bolesnika.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg dva puta na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Koncentraciju 14-OH- klaritromicina nije bilo moguće odrediti kada se kombinirao s lijekom PREZISTA/ritonavirom. (↑klaritromicina zbog inhibicije CYP3A i moguće P-gp inhibicije)	Nužan je oprez kada se klaritromicin kombinira s lijekom PREZISTA primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira. Za bolesnike s oštećenjem bubrega za preporučenu dozu mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za klaritromicin.
ANTIKOAGULANS/INHIBITOR AGREGACIJE TROMBOCITA		
Apiksaban Rivaroksaban	Nije ispitano. Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s ovim antikoagulansima može povećati koncentracije antikoagulansa. (CYP3A i/ili P-gp inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK) koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i transportiraju putem P-gp-a jer to može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.

Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>jedna doza lijeka darunavir/ritonavir 800/100 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: Potrebno je kliničko praćenje i/ili smanjenje doze DOAK-a kada se istodobno s lijekom PREZISTA/ritonavir primjenjuje DOAK koji se transportira putem P-gp-a, ali ne metabolizira putem CYP3A4, uključujući dabigatraneteksilat i edoksaban.
Tikagrelor	Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s tikagrelorom može povećati koncentracije tikagrelora (CYP3A i/ili P-glikoprotein inhibicija).	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s tikagrelorom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klopidogrel	Nije ispitano. Očekuje se da istodobna primjena klopidogrela s pojačanim lijekom PREZISTA snižava plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.	Istodobna primjena klopidogrela s pojačanim lijekom PREZISTA se ne preporučuje. Preporučuje se uzimanje drugog antitrombotičnog lijeka na kojeg ne utječe CYP inhibicija ili indukcija (npr. prasugrela).
Varfarin	Nije ispitano. Istodobna primjena s darunavirom i niskom dozom ritonavira može utjecati na koncentracije varfarina.	Preporučuje se praćenje protrombinskog vremena (engl. <i>international normalised ratio</i> , INR) kada se varfarin primjenjuje u kombinaciji s lijekom PREZISTA primjenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira.
ANTIKONVULZIVI		
Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Za fenobarbital i fenitoin se očekuje da smanje koncentracije darunavira i njegovog farmakokinetičkog pojačivača u plazmi. (indukcijom CYP450 enzima)	PREZISTA istodobno primjenjena s niskom dozom ritonavira se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekovima.
Karbamazepin 200 mg dva puta na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ne preporučuje se prilagodba doze PREZISTA/ritonavir. U slučaju potrebe za kombinacijom PREZISTA/ritonavir i karbamazepina, bolesnike se mora pratiti zbog potencijalnih nuspojava povezanih s karbamazepinom. Mora se pratiti koncentracije karbamazepina, a dozu je potrebno titrirati do odgovarajućeg terapijskog odgovora. Na temelju tih nalaza, dozu karbamazepina može biti potrebno smanjiti za 25% do 50% u prisustvu lijeka PREZISTA/ritonavir.
Klonazepam	Nije ispitano. Istovremena primjena pojačanog lijeka PREZISTA s klonazepamom može povećati koncentracije klonazepama (CYP3A inhibicija)	Kada se pojačan lijek PREZISTA primjenjuje istodobno s klonazepamom, preporučuje se kliničko praćenje.

ANTIDEPRESIVI		
Paroksetin 20 mg jedanput na dan Sertralin 50 mg jedanput na dan Amitriptilin Desipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C_{min} ↓ 37% paroksetin C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C_{min} ↓ 49% sertralin C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ Istodobno uzimanje lijeka PREZISTA istodobno primijenjene s niskom dozom ritonavira i tih antidepresiva može povećati koncentracije antidepresiva. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Ako se antidepresivi primjenjuju uz lijek PREZISTA s niskom dozom ritonavira, preporučeni pristup je titracija doze antidepresiva temeljeno na kliničkoj procjeni odgovora na antidepresiv. Dodatno, bolesnike na stabilnoj dozi tih antidepresiva koji započnu liječenje s lijekom PREZISTA s niskom dozom ritonavira mora se pratiti na odgovor na antidepresive. Preporučuje se kliničko praćanje kada se ti antidepresivi primjenjuju istodobno s lijekom PREZISTA s niskom dozom ritonavira, a može biti potrebna prilagodba doze antidepresiva.
ANTIEMETICI		
Domperidon	Nije ispitano.	Istodobna primjena domperidona s pojačanim lijekom PREZISTA je kontraindicirana.
ANTIMIKOTICI		
Vorikonazol	Nije ispitano. Ritonavir može sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi. (indukcija CYP450 enzima)	Vorikonazol se ne smije kombinirati s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s niskom dozom ritonavira, osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Nije ispitano. PREZISTA može povećati koncentracije antifungika u plazmi, a posakonazol, izavukonazol, itrakonazol ili flukonazol mogu povećati koncentracije darunavira. (CYP3A inhibicija i/ili P-gp inhibicija) Nije ispitano. Istodobna sistemska primjena itrakonazola i darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira može povišiti koncentracije darunavira i/ili klotrimazola u plazmi. darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)	Potreban je oprez i preporučuje se kliničko praćenje. Kada se zahtijeva istodobna primjena, dnevna doza itrakonazola ne smije prelaziti 200 mg.

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Nije ispitano. Istodobna primjena kolhicina i darunavira primjenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira može povećati izloženost kolhicinu. (inhibicija CYP3A i/ili P-gp-a)	Ako je potrebno liječenje lijekom PREZISTA istodobno primjenjenog s niskom dozom ritonavira, preporučuje se smanjiti dozu kolhicina ili prekinuti liječenje kolhicinom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre kolhicin s lijekom PREZISTA primjenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira je kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
ANTIMALARICI		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doza u 0., 8., 24., 36., 48. i 60. satu	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C _{min} ↔ dihidroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinacija lijeka PREZISTA i artemeter/lumefantrina može se primijeniti bez prilagodbe doze, međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu, tu kombinaciju se mora primjenjivati s oprezom.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
Rifampicin Rifapentin	Nije ispitano. Rifapentin i rifampicin su snažni induktori CYP3A i pokazano je da uzrokuju značajna sniženja koncentracija drugih inhibitora proteaze, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije (indukcija enzima CYP450). Tijekom pokušaja da se prevlada smanjenje izloženosti, povisujući dozu drugih inhibitora proteaze s niskom dozom ritonavira, došlo je do povišene učestalosti jetrenih reakcija s rifampicinom.	Kombinacija rifapentina i lijeka PREZISTA s istodobnom niskom dozom ritonavira se ne preporučuje. Kombinacija rifampicina i lijeka PREZISTA primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min}** ↑ ND rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** zbroj aktivnih komponenti rifabutina (osnovni lijek + 25-<i>O</i>-desacetil metabolit) Ispitivanje interakcije pokazalo je usporedivu dnevnu sistemska izloženost za rifabutin između liječenja s 300 mg jedanput na dan samostalno i 150 mg jedanput svaki drugi dan u kombinaciji s lijekom PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dva puta na dan) uz oko 10 puta veću dnevnu izloženost aktivnom metabolitu 25-<i>O</i>-desacetilrifabutinu. Osim toga, AUC zbroja aktivnih komponenti rifabutina (izvorni lijek + 25-<i>O</i>-desacetil metabolit) povišen je 1,6 puta, dok je C_{max} ostala usporediva. Nedostaju podaci usporedbe s referentnom dozom od 150 mg jedanput na dan. (Rifabutin je induktor i supstrat CYP3A.) Povišena sistemska izloženost darunaviru primijećena je kada je PREZISTA istodobno primjenjena sa 100 mg ritonavira i rifabutinom (150 mg jedanput svaki drugi dan).	Kod bolesnika koji primaju kombinaciju lijekova s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s ritonavinom potrebno je 75% smanjenje doze rifabutina u odnosu na uobičajenu dozu od 300 mg/dan (npr. rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan) te pojačano praćenje štetnih događaja povezanih s rifabutinom. U slučaju sigurnosnih problema, mora se razmotriti daljnje povećanje intervala doziranja rifabutina i/ili praćenje razina rifabutina. Moraju se uzeti u obzir službene smjernice primjerenog liječenja tuberkuloze u HIV-om inficiranih bolesnika. Na temelju sigurnosnog profila lijeka PREZISTA/ritonavinom, povišena izloženost darunaviru u prisustvu rifabutina ne zahtijeva prilagodbu doze lijeka PREZISTA/ritonavir. Na osnovu farmakokinetičkog modela, ovo sniženje doze od 75% primjenjivo je također ako bolesnici primaju rifabutin pri dozama različitim od 300 mg/dan.
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Nije ispitano. Očekuje se da će PREZISTA povećati koncentracije tih antineoplastika u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Koncentracije tih lijekova mogu se povećati kada se primjenjuju istodobno s lijekom PREZISTA s niskom dozom ritonavira rezultirajući potencijalom za povećanje nuspojava obično povezanih s tim lijekovima. Potreban je oprez kada se neki od tih antineoplastika kombinira s lijekom PREZISTA s niskom dozom ritonavira.
Everolimus Irinotekan		Istodobno uzimanje everolimusa ili irinotekana i lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira se ne preporučuje.
ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI		
Kvetiapin	Nije ispitano. Očekuje se da će PREZISTA povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira i kvetiapina je kontraindicirana jer može povišiti toksičnost povezanu s kvetiapienom. Povišene koncentracije kvetiapina mogu dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Nije ispitano. Očekuje se da će PREZISTA povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi. (inhibicija CYP3A, CYP2D6 i/ili P-gp-a)	Može biti potrebno smanjenje doze za te lijekove kada se primjenjuju istodobno s lijekom PREZISTA s istodobno primijenjenom niskom dozom ritonavira.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Istodobna primjena lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira i lurasidona, pimozida ili sertindola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

β-BLOKATORI		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nije ispitano. Očekuje se da će PREZISTA povećati koncentracije tih β-blokatora u plazmi. (CYP2D6 inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se PREZISTA istodobno primjenjuje s β-blokatorima. Mora se uzeti u obzir niža doza β-blokatora.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nije ispitano. Za lijek PREZISTA istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira može se očekivati da povisi koncentracije blokatora kalcijevih kanala u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili CYP2D6)	Preporučeno je kliničko praćenje terapijskih učinaka i nuspojava kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom PREZISTA s niskom dozom ritonavira.
KORTIKOSTEROIDI		
Kortikosteroidi prvenstveno metabolizirani putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Flutikazon: u kliničkom ispitivanju gdje su ritonavir 100 mg kapsule dva puta na dan istodobno primijenjene s 50 µg intranazalnog flutikazon propionata (4 puta na dan) tijekom 7 dana kod zdravih ispitanika, značajno su porasle koncentracije flutikazon propionata u plazmi, dok su se razine intrinzičnog kortizola snizile približno 86% (90% CI 82-89%). Veći učinci mogu se očekivati kada se flutikazon inhalira. Sistemske učinci kortikosteroida uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju bili su prijavljeni kod bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirani ili intranazalno primijenili flutikazon. Učinci visoke sistemske izloženosti flutikazona na razine ritonavira u plazmi nisu poznati. Ostali kortikosteroidi: interakcija nije ispitana. Koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu biti povišene, kada se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA, dovodeći do sniženih koncentracija kortizola u serumu.	Istodobno uzimanje pojačanog lijeka PREZISTA i kortikosteroida (svi putevi primjene) koji se metaboliziraju putem CYP3A mogu povećati rizik za razvoj sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A se ne preporučuje osim ako potencijalna dobrobit za bolesnika ne nadvladava rizik, i u tom je slučaju bolesnike potrebno nadzirati na sistemske učinke kortikosteroida. U obzir je potrebno uzeti alternativne kortikosteroide koji su manje ovisni o metabolizmu putem CYP3A npr. beklometazon, naročito za dugotrajnu primjenu.
Deksametazon (sistemski)	Nije ispitano. Deksametazon može smanjiti koncentracije darunavira u plazmi. (indukcija CYP3A)	Sistemske deksametazon mora se primijeniti s oprezom kada se kombinira s lijekom PREZISTA primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira.
ANTAGONISTI RECEPTORA ENDOTELINA		
Bosentan	Nije ispitano. Istodobna primjena bosentana i lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira može povećati koncentracije bosentana u plazmi. Za bosentan se očekuje da smanji koncentraciju darunavira i/ili njegovog farmakokinetičkog pojačivača. (CYP3A indukcija)	Kada se bosentan daje istodobno s lijekom PREZISTA primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira, mora se pratiti bolesnikova podnošljivost bosentana.
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI DIREKTOG DJELOVANJA NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
NS3-4A inhibitori proteaze		
Elbasvir/grazoprevir	Pojačana PREZISTA može povećati izloženost grazopreviru. (CYP3A i OATP1B inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Glekaprevir/pibrentasvir	Na temelju teorijskih pretpostavki, pojačana PREZISTA može povećati izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/3 inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s glekaprevirom/pibrentasvirom.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Za gospinu travu se očekuje da snizi koncentracije darunavira i ritonavira u plazmi. (indukcija CYP450)	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira ne smije se istodobno primjenjivati s proizvodima koji sadržavaju gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima gospinu travu, potrebno je prestati s uzimanjem gospine trave i ako je moguće provjeriti razine virusa. Po prestanku uzimanja gospine trave može doći do povećane izloženosti darunaviru (kao i izloženosti ritonaviru). Indukcijski učinak može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka uzimanja gospine trave.
INHIBITORI HMG-Co-A REDUKTAZA		
Lovastatin Simvastatin	Nije ispitano. Za lovastatin i simvastatin se očekuje značajno povišenje koncentracija u plazmi kada se primjenjuju istodobno s lijekom PREZISTA primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira. (inhibicija CYP3A)	Povišene koncentracije lovastatina ili simvastatina u plazmi mogu uzrokovati miopatiju, uključujući rhabdomiolizu. Istodobna primjena lijeka PREZISTA primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira s lovastatinom i simvastatinom je zbog toga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin 10 mg jedanput na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4 puta atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 puta atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 puta #darunavir/ritonavir	Kada se želi primijeniti atorvastatin i PREZISTA primijenjena istodobno s niskom dozom ritonavira, preporučuje se početi s dozom atorvastatina od 10 mg jedanput na dan. Postupno povišenje doze atorvastatina može se prilagoditi kliničkom odgovoru.
Pravastatin 40 mg jednokratna doza	pravastatin AUC ↑ 81%¶ pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% ¶ kod limitirane podskupine ispitanika primijećeno je povišenje do pet puta	Kada je potrebno primijeniti pravastatin i lijek PREZISTA primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom pravastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.
Rosuvastatin 10 mg jedanput na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% na temelju objavljenih podataka s darunavirom/ritonavikom	Kada je potrebno primijeniti rosuastatin i lijek PREZISTA primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom rosuastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.
DRUGI LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE		
Lomitapid	Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati izloženost lomitapidu kada se primjenjuju istodobno. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTAGONISTI H₂ RECEPTORA		
Ranitidin 150 mg dva puta na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	PREZISTA primijenjena istodobno s niskom dozom ritonavira može se istodobno primijeniti s antagonistima H ₂ -receptora bez prilagodbe doze.

IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nije ispitano. Izloženost tim imunosupresivima bit će povećana ako se primjenjuju istodobno s lijekom PREZISTA primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira. (CYP3A inhibicija)	Kod istodobne primjene, mora se terapijski pratiti imunosupresivni lijek. Istodobna primjena everolimusa i lijeka PREZISTA istodobno primijenjene s niskom dozom ritonavira se ne preporučuje.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Nije ispitano. Istodobna primjena salmeterola i darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira može povećati koncentracije salmeterola u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka PREZISTA primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira. Kombinacija može rezultirati povećanim rizikom od kardiovaskularnog štetnog događaja sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
NARKOTIČKI ANALGETICI / LIJEČENJE OVISNOSTI O OPIOIDNIM LIJEKOVIMA		
Metadon pojedinačna doza u rasponu od 55 mg do 150 mg jedanput na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Prilagodba doziranja metadona nije potrebna kada se započinje istodobna primjena s lijekom PREZISTA/ritonavir. Međutim, možda će biti potrebno povišenje doze metadona kada se istodobno primjenjuju tijekom duljeg vremena zbog indukcije metabolizma ritonavinom. Stoga se preporučuje kliničko praćenje, s obzirom da je kod nekih bolesnika potrebno prilagoditi terapiju održavanja.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jedanput na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Klinički značaj povišenja farmakokinetičkih parametara norbuprenorfina nije ustanovljen. Prilagodba doze buprenorfina možda neće biti potrebna kada se primjenjuje istodobno s lijekom PREZISTA/ritonavir, ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje znakova opijatne toksičnosti.
Fentanil Oksikodon Tramadol	Na temelju teorijskih pretpostavki, pojačana PREZISTA može povećati koncentracije tih analgetika u plazmi. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuju ovi analgetici s pojačanim lijekom PREZISTA.
KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA		
Drospirenon Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg jedanput na dan) Etinilestradiol Noretindron 35 µg/1 mg jedanput na dan	Nije ispitano s darunavirom/ritonavinom. etinilestradiol AUC ↓ 44% ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron C _{min} ↓ 30% ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β s darunavirom/ritonavinom	Kada se PREZISTA istodobno primjenjuje s lijekovima koji sadrže drospirenon preporučuje se kliničko praćenje, radi rizika od nastanka hiperkalemije. Preporučuju se druge ili zamjenske kontracepcijske mjere kada se kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s lijekom PREZISTA i niskom dozom ritonavira. U bolesnica koje koriste estrogene kao hormonsku nadomjesnu terapiju, trebaju se klinički pratiti znakovi estrogenske deficijencije.

ANTAGONISTI OPIOIDA		
Naloksegol	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s naloksegolom je kontraindicirana.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE, TIP 5 (PDE-5)		
Za liječenje erektilne disfunkcije Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	U ispitivanju interakcija #, primijećena je usporediva sistemska izloženost sildenafilu unosom jednokratne doze od 100 mg samo sildenafilu i unosa jednokratne doze od 25 mg sildenafilu istodobno primijenjenog s lijekom PREZISTA i niskom dozom ritonavira.	Kombinacija avanafila i lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Mora se s oprezom istodobno primjenjivati druge inhibitore PDE-5 za liječenje erektilne disfunkcije s lijekom PREZISTA primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira. Ako je istodobna primjena lijeka PREZISTA primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira indicirana sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, tada su preporučene sljedeće doze: jednokratna doza sildenafilu ne prelazi 25 mg u 48 sati, jednokratna doza vardenafila ne prelazi 2,5 mg u 72 sata ili jednokratna doza tadalafila ne prelazi 10 mg u 72 sata.
Za liječenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Nije ispitano. Istodobna primjena sildenafilu ili tadalafilu za liječenje plućne arterijske hipertenzije i darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira može povećati koncentracije sildenafilu ili tadalafila u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Nije ustanovljena sigurna i učinkovita doza sildenafilu za liječenje pulmonalne arterijske hipertenzije s istodobnom primjenom lijeka PREZISTA primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira. Povećana je mogućnost od štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu). Stoga je istodobna primjena lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira i sildenafilu kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol 20 mg jedanput na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	PREZISTA primijenjena istodobno s niskom dozom ritonavira može biti primijenjena istodobno s inhibitorima protonske pumpe bez prilagodbe doze.

SEDATIVI/HIPNOTICI		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralni) Zolpidem Midazolam (kroz usta) Triazolam	Nije ispitano. Sedativi/hipnotici se opsežno metaboliziraju putem CYP3A. Istodobna primjena s lijekom PREZISTA/ritonavir može izazvati velik porast koncentracije tih lijekova. Ako se parenteralni midazolam istodobno primjenjuje s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s niskom dozom ritonavira to može izazvati velik porast koncentracija ovog benzodiazepina. Podaci iz istodobne primjene parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaza ukazuju na mogući porast razine midazolama u plazmi 3-4 puta.	Preporučuje se kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuje PREZISTA s tim sedativima/hipnoticima i u obzir treba uzeti nižu dozu sedativa/hipnotika. Ako se parenteralni midazolam istodobno primjenjuje s lijekom PREZISTA s niskom dozom ritonavira, primjena bi morala biti u jedinici intenzivnog liječenja ili sličnom odjelu gdje je osigurano pomno kliničko praćenje, te primjereno medicinsko zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili produljene sedacije. Mora se uzeti u obzir prilagodba doze midazolama, posebno u slučaju primjene više od jednokratne doze midazolama. PREZISTA s niskom dozom ritonavira je kontraindicirana s triazolamom ili midazolamom (vidjeti dio 4.3).
TERAPIJA PRIJEVREMENE EJAKULACIJE		
Dapoksetin	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s dapoksetinom je kontraindicirana.
UROLOŠKI LIJEKOVI		
Fesoterodin Solifenacin	Nije ispitano.	Primjenjivati s oprezom. Potrebno pratiti kako bi se uočile nuspojave fesoterodina ili solifenacina, može biti potrebno smanjenje doze fesoterodina ili solifenacina.

Ispitivanja su bila provedena s nižim dozama darunavira od preporučenih ili s različitim režimom doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje).

† Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka PREZISTA sa 100 mg ritonavira s bilo kojim drugim IP HIV-a (npr. (fos)amprenavir i tipranavir) nisu ustanovljene u HIV bolesnika. Prema postojećim smjernicama liječenja općenito se ne preporučuje dvojna terapija inhibitorima proteaze.

‡ Ispitivanje je provedeno s tenofoviridizoproksilfumaratom 300 mg jedanput na dan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Općenito pravilo je da se, pri donošenju odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica i posljedično smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, u obzir uzmu podaci dobiveni na životinjama kao i kliničko iskustvo u trudnica.

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja o ishodu trudnoće s darunavirom u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

PREZISTA primijenjena istodobno s niskom dozom ritonavira se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se darunavir u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se darunavir izlučuje u mlijeko i u visokim razinama (1000 mg/kg/dan) dovodi do toksičnosti u mladunčadi.

Žene koje primaju lijek PREZISTA mora se uputiti da ne doje zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku darunavira na plodnost u ljudi. Liječenje darunavirom nije imalo učinak na parenje i plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

PREZISTA u kombinaciji s ritonavirovom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljena je omaglica kod nekih bolesnika tijekom liječenja režimima koji su sadržavali lijek PREZISTA primjenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, što se mora imati na umu kada se procjenjuje bolesnikova sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom razvojnog kliničkog programa (n=2613 prethodno liječenih ispitanika kod kojih je započela terapija lijekovima PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan) 51,3% ispitanika doživjelo je najmanje jednu nuspojavu. Ukupna srednja vrijednost trajanja liječenja ispitanika bila je 95,3 tjedana. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i spontano prijavljene su proljev, mučna, osip, glavobolja i povraćanje. Najčešće ozbiljne nuspojave su akutno zatajenje bubrega, infarkt miokarda, upalni sindrom imunološke rekonstitucije, trombocitopenija, osteonekroza, proljev, hepatitis i pireksija.

U 96 tjednoj analizi, sigurnosni profil primjene lijeka PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan u prethodno neliječenih ispitanika bio je sličan profilu primjene lijeka PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u prethodno liječenih ispitanika, osim mučnine koja je češće opažena u prethodno neliječenih ispitanika. Radilo se o mučnini blagog intenziteta. U 192 tjednoj analizi nije bilo novih sigurnosnih nalaza u prethodno neliječenih ispitanika, a u kojih je srednja vrijednost trajanja liječenja lijekom PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan bila 162,5 tjedna.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave zabilježene s darunavirom/ritonavirovom u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju

Klasifikacija organskih sustava prema MEDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	
manje često	herpes simpleks
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
manje često	trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
rijetko	povišen broj eozinofila
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije, preosjetljivost (na lijek)

<i>Endokrini poremećaji</i>	
manje često	hipotireoza, povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	dijabetes melitus, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija
manje često	giht, anoreksija, smanjen apetit, smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, hiperglikemija, rezistencija na inzulin, sniženi lipoproteini visoke gustoće, povećan apetit, polidipsija, povišena laktat dehidrogenaza u krvi
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nesanica
manje često	depresija, dezorijentiranost, anksioznost, poremećaj spavanja, nenormalni snovi, noćne more, smanjen libido
rijetko	stanje konfuzije, promijenjeno raspoloženje, nemir
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	glavobolja, periferna neuropatija, omaglica
manje često	letargija, parestezija, hipoestezija, disgeuzija, poremećaj pažnje, oštećenje pamćenja, somnolencija
rijetko	sinkopa, konvulzija, ageuzija, poremećaj ritma faza spavanja
<i>Poremećaji oka</i>	
manje često	konjunktivalna hiperemija, suho oko
rijetko	poremećaj vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
manje često	Vertigo
<i>Srčani poremećaji</i>	
manje često	infarkt miokarda, angina pectoris, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, tahikardija
rijetko	akutni infarkt miokarda, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
manje često	dispneja, kašalj, epistaksa, nadraženost grla
rijetko	Rinoreja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljevi
često	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, povišene amilaze u krvi, dispepsija, distenzija abdomena, flatulencija

manje često	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, aftozni stomatitis, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u abdomenu, konstipacija, povišena lipaza, podrigivanje, oralna dizesteziya
rijetko	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe usne, obložen jezik
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišena alanin aminotransferaza
manje često	hepatitis, citolitički hepatitis, hepatička steatoza, hepatomegalija, povišene transaminaze, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni i osip koji svrbi), pruritus
manje često	angioedem, generalizirani osip, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, noćna znojenja, alopecija, akne, suha koža, pigmentacija noktiju
rijetko	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboroični dermatitis, kožne lezije, kseroderma
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	mialgija, osteonekroza, mišićni spazmi, mišićna slabost, artralgiya, bol u ekstremitetima, osteoporoza, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi
rijetko	mišićno-koštana ukočenost, artritis, ukočenost zglobova
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
manje često	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, nefrolitijaza, povišen kreatinin u krvi, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, nokturija, polakizurija
rijetko	snižen bubrežni klirens kreatinina
rijetko	kristalna nefropatija [§]
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	astenija, umor
manje često	pireksija, bol u prsištu, periferni edem, malaksalost, osjećaj vrućine, iritabilnost, bol
rijetko	zimica, nenormalno osjećanje, kseroza

[§] Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet. Prema smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka (2. revizija, rujan 2009.), učestalost ove nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je primjenom „trojnog pravila“ (razmjera).

Opis odabranih nuspojava

Osip

U kliničkim ispitivanjima osip je bio uglavnom blag do umjeren, a često se javljao unutar prva četiri tjedna liječenja i nestao je s nastavkom doziranja. U slučajevima teške kožne reakcije vidjeti upozorenje u dijelu 4.4.

Tijekom kliničkog razvojnog programa raltegravira, u prethodno liječenih bolesnika, opažen je osip, koji je, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, češće opažen s režimima primjene koji sadrže lijek PREZISTA/ritonavir + raltegravir u usporedbi na režime koji su sadržavali samo lijek PREZISTA/ritonavir bez raltegravira ili raltegravir bez lijeka PREZISTA/ritonavir. Osip koji je prema mišljenju ispitivača bio povezan s lijekom, pojavio se u sličnim stopama. Stope osipa prilagođene izloženosti (svih uzroka) bile su 10,9; 4,2 odnosno 3,8 na 100 bolesnik-godina, a za osip povezan s lijekom bile su 2,4; 1,1 odnosno 2,3 na 100 bolesnik-godina. Osipi opaženi u kliničkim ispitivanjima bili su blage do umjerene težine i i nisu rezultirali prekidom terapije (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Mišićno-koštani poremećaji

Povišeni CPK, mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza bili su prijavljeni uz primjenu inhibitora proteaze, osobito u kombinaciji s NRTI.

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost ovog nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (KART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje u bolesnika s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom koji primaju antiretrovirusne inhibitore proteaze (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika temelji se na 48-tjednoj analizi podataka o sigurnosti dobivenim u tri ispitivanja faze II. U nastavku je navedena populacija bolesnika koja je bila procijenjena (vidjeti dio 5.1):

- 80 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina i težine najmanje 20 kg, prethodno liječenih ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali tablete lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 21 pedijatrijski bolesnik u dobi od 3 do < 6 godina i težine od 10 kg do < 20 kg (16 ispitanika imalo je od 15 kg do < 20 kg), prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali PREZISTA oralnu suspenziju s niskom dozom ritonavira dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 12 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina i težine najmanje 40 kg, koji nisu prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali tablete lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Općenito, sigurnosni profil primjene u ovih pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom opaženom u odrasloj populaciji.

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Od 1968 prethodno liječenih bolesnika, a primali su lijek PREZISTA primjenjen istodobno s ritonavinom od 600/100 mg dva puta na dan, 236 bolesnika bilo je istodobno inficirano hepatitisom B ili C. Bolesnici s takvom koinfekcijom češće su imali povišene početne jetrene transaminaze i one neposredno uzrokovane liječenjem nego bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Iskustvo akutnog predoziranja kod ljudi lijekom PREZISTA primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira je ograničeno. Jednokratne doze do 3200 mg darunavira u obliku oralne otopine same i do 1600 mg darunavira u obliku tableta u kombinaciji s ritonavinom primjenjivale su se zdravim dobrovoljcima bez neželjenih simptomatskih učinaka.

Ne postoji poseban antidot za predoziranje lijekom PREZISTA. Liječenje predoziranja lijekom PREZISTA sastoji se od općenitih potpornih mjera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika. S obzirom da darunavir ima visoki afinitet vezanja na proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza bila korisna pri značajnijem uklanjanju djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE10.

Mehanizam djelovanja

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (K_D od $4.5 \times 10^{-12}M$). On selektivno inhibira cijepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u stanicama inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1 te laboratorijskih sojeva HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-stanica, humanim mononuklearnim stanicama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagima s medijanom vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog panela HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) i skupine O primarno izolata s EC_{50} vrijednostima u rasponu od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrijednosti EC_{50} prilično su ispod 50% raspona koncentracija stanične toksičnosti od 87 μM do > 100 μM .

Rezistencija

In vitro selekcija virusa rezistentnog na darunavir iz divljeg tipa HIV-1 bila je dugotrajna (> 3 godine). Odabrani virusi nisu mogli rasti u prisutnosti darunavira u koncentracijama iznad 400 nM. Virusi odabrani u tim uvjetima, koji su pokazivali smanjenu osjetljivost na darunavir, (raspon: 23–50 puta)

pohranili su 2 do 4 aminokiselinskih supstitucija u genu proteaze. Smanjena osjetljivost virusa koji nastaju na darunavir u pokusu selekcije ne može se objasniti nastankom tih mutacija proteaza.

Podaci kliničkog ispitivanja provedenog među bolesnicima prethodno liječenih ART-om (ispitivanje *TITAN* i objedinjena analiza ispitivanja *POWER* 1, 2 i 3 te *DUET* 1 i 2) pokazali su da je virološki odgovor na lijek PREZISTA primjenjen istodobno s niskom dozom ritonavira bio smanjen kada su na početku ispitivanja bile prisutne ili su se razvile tijekom liječenja 3 ili više mutacija, povezane s rezistencijom na darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V i L89V).

Povišenje početne promjene vrijednosti (PV) EC₅₀ darunavira bilo je povezano sa smanjenim virološkim odgovorom. Kao kliničke granice identificirani su 10-struko i 40-struko povećanje. Izolati s početnim PV ≤ 10 puta su osjetljivi; izolati s PV > 10 puta do 40 puta imaju smanjenu osjetljivost; izolati s PV > 40 puta su rezistentni (vidjeti Kliničke rezultate).

Izolirani virusi u bolesnika na lijeku PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u kojih je došlo virološkog neuspjeha zbog ponovnog porasta virusa u krvi, bili su osjetljivi na tipranavir na početku liječenja u velikoj većini su slučajeva ostali osjetljivi na tipranavir i nakon liječenja.

Najniže stope razvoja rezistentnog HIV virusa opažene su u bolesnika prethodno neliječenih ART-om i koji su prvi put liječeni darunavirom u kombinaciji s drugim ART-om.

Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaze i gubitak osjetljivosti na IP kod viroloških neuspjeha na ishodu ispitivanja *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS 192. tjedan	ODIN 48. tjedan		TITAN 48. tjedan
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=298
Ukupni broj viroloških neuspjeha, n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Povratak na početno stanje	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ispitanici u kojih nikada nije bilo supresije	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i sparni genotip na početku/na kraju liječenja, koji su razvili mutacije na ishodu ispitivanja, n/N				
Primarne (velike) IP mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
IP RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i odgovarajući fenotip na početku/na kraju liječenja koji pokazuju gubitak osjetljivosti na IP na ishodu u usporedbi s onim na početku liječenja, n/N				
Inhibitori proteaze (IP)				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ne-VF cenzoriran algoritam na temelju HIV-1 RNK < 50 kopija/ml, osim za ispitivanje *TITAN* (HIV-1 RNK < 400 kopija/ml)

^b IAS-USA liste

Križna rezistencija

PV darunavira bila je manja od 10 puta za 90% od 3309 kliničkih izolata rezistentnih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir i/ili tipranavir pokazujući da virusi rezistentni na većinu IP-a ostaju osjetljivi na darunavir.

Kod viroloških neuspjeha u kliničkom ispitivanju *ARTEMIS* nije uočena križna rezistencija s drugim IP.

Klinički rezultati

Odrasli bolesnici

Za rezultate kliničkog ispitivanja u odraslih bolesnika koji nisu prethodno liječeni ART-om, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za PREZISTA 400 mg i 800 mg tablete ili oralnu suspenziju od 100 mg/ml.

Djelotvornost lijeka PREZISTA od 600 mg dva puta na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira dva puta na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om

Dokaz djelotvornosti lijeka PREZISTA primijenjenog istodobno s ritonavikom (600/100 mg dva puta na dan) u bolesnika prethodno liječenih ART-om temelje se na analizi podataka dobivenih nakon 96 tjedana liječenja u ispitivanju *TITAN* faze III u bolesnika prethodno liječenih ART-om, a neliječenih lopinavirom, na analizi podataka dobivenih nakon 48 tjedana liječenja u ispitivanju *ODIN* faze III u bolesnika prethodno liječenih ART-om bez DRV RAM, i analizama podataka dobivenih nakon 96 tjedana u ispitivanjima *POWER* 1 i 2, faze IIb u bolesnika prethodno liječenih ART-om koji imaju visoki stupanj rezistencije na PI.

TITAN je randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje otvorenog tipa, faze III pri čemu je uspoređivan lijek PREZISTA primijenjen istodobno s ritonavikom (600/100 mg dva puta na dan) naspram lopinavira/ritonavira (400/100 mg dva puta na dan) kod odraslih bolesnika inficiranih HIV-1 prethodno liječenih ART-om, ali neliječenih lopinavirom. Obje skupine bolesnika su primale optimizirani osnovni režim (OOR) liječenja koji se sastojao od najmanje 2 antiretrovirusna lijeka (NRTI sa ili bez NNRTI).

Tablica ispod prikazuje analizirane podatke djelotvornosti nakon 48. tjedna ispitivanja *TITAN*.

TITAN			
Ishodi	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan + OOR n=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan + OOR n=297	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
medijan promjene broja CD4 ⁺ stanica od početne vrijednosti (x 106/l) ^c	88	81	

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora.

^c Bolesnik koji nije završio ispitivanje = neuspjeh

U 48. tjednu, neinferiornost u virološkom odgovoru na liječenje lijekom PREZISTA/ritonavir, definiran kao postotak bolesnika s HIV-1 RNK razinom u plazmi < 400 i < 50 kopija/ml, pokazan je (uz prethodno definiranu 12% granicu neinferiornosti) za ITT i OP populaciju. Ti su rezultati potvrđeni analizom podataka u 96. tjednu liječenja u ispitivanju *TITAN*, sa 60,4% bolesnika u skupini liječenoj lijekom PREZISTA/ritonavir koji su imali HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 96. tjednu u usporedbi s 55,2% u skupini liječenoj lopinavirom/ritonavikom [razlika: 5,2%, 95% CI (-2,8;13,1)].

ODIN je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III u kojem se PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan naspram lijeka PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om inficirani virusom HIV-1, a na probiru pri uključivanju u ispitivanje

testiranje genotipa u tih bolesnika nije pokazalo mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), dok je probir HIV-1 RNK u plazmi bio > 1000 kopija/ml. Analiza djelotvornosti temeljila se na liječenju od 48 tjedana (vidjeti sljedeću tablicu). U obje skupine primijenjen je optimizirani osnovni režim (OOR) od ≥ 2 NRTI.

ODIN			
<i>Ishodi</i>	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan + OOR n=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan + OOR n=296	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
S početnom HIV-1 RNK (kopija/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)
S početnim brojem CD4+ stanica (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
S podtipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Drugoc	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora.

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

^d Razlika srednjih vrijednosti.

^e Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja.

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s razinom u plazmi HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nije inferioran uz liječenje lijekom PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s dozom lijeka PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u ITT i OP populacijama.

Među bolesnicima prethodno liječenim ART-om, PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan ne smije se primjenjivati u bolesnika s jednom ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) ili s HIV-1 RNK $\geq 100 000$ kopija/ml ili brojem CD4+ stanica < 100 stanica x 10⁶/l (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Za bolesnike s podtipovima HIV-1, osim podtipa B, dostupni su ograničeni podaci.

U randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima **POWER 1** i **POWER 2** uspoređivao se lijek PREZISTA primijenjen istodobno s ritonavirirom (600/100 mg dva puta na dan) s kontrolnom skupinom koja je primala režim IP prema izboru ispitivača u bolesnika inficiranih s HIV-1 koji su se pokazali neuspjeh u više od 1 režima s IP. U oba ispitivanja primijenjen je OOR koji se sastojao od najmanje 2 NRTI sa ili bez enfuvirtida (ENF).

Tablica ispod prikazuje objedinjene podatke djelotvornosti nakon 48 i 96 tjedana u ispitivanjima **POWER 1** i **POWER 2**.

Objedinjeni podaci ispitivanja POWER 1 i POWER 2						
	48. tjedan			96. tjedan		
<i>Ishodi</i>	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika liječenja	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika liječenja
HIV RNK < 50 kopija/mla	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
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 106/l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja.

^c 95% intervali pouzdanosti.

Analize podataka liječenja od 96 tjedana u ispitivanjima *POWER* pokazale su održanu antiretrovirusnu djelotvornost i imunološku korist.

Od 59 bolesnika koji su odgovorili potpunom virusnom supresijom (< 50 kopija/ml) u 48. tjednu, 47 bolesnika (80% odgovora u 48. tjednu) pokazalo je odgovor i u 96. tjednu.

Početni genotip ili fenotip i virološki ishod

Početni genotip i PV darunavira (promjena u osjetljivosti u odnosu na referentnu vrijednost) pokazali su se predikcijskim faktorima virološkog ishoda.

Udio (%) bolesnika s odgovorom (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 24. tjednu) na lijek PREZISTA primijenjenog istodobno s ritonavinom (600/100 mg dva puta na dan) po početnom genotipu^a i početnoj PV darunavira te prema primjeni enfuvirtida (ENF): Poput tretirane analize POWER i DUET ispitivanja.

	Broj mutacija na početku liječenja ^a				DRV PV na početku liječenja ^b			
Odgovor (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 24. tjednu) %, n/N	Svi rasponi	0-2	3	≥ 4	Svi rasponi	≤ 10	10-40	> 40
Svi bolesnici	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Bolesnici koji još nisu uzimali/ne uzimaju prvi put ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Bolesnici koji prije nisu liječeni s ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Broj mutacija s popisa mutacija povezanih sa smanjenim odgovorom na lijek PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V ili L89V)

^b promjena vrijednosti EC₅₀

^c „Bolesnici koji još nisu uzimali/ne uzimaju prvi put ENF“ uključuje bolesnike koji još nisu uzimali ENF ili su ga uzimali, ali ne prvi put.

^d „Bolesnici bez iskustva u liječenju s ENF“ uključuje bolesnike koji su u ispitivanju ENF uzeli prvi put.

Pedijatrijski bolesnici

Rezultate kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika koji nisu liječeni ART-om u dobi od 12 do 17 godina, pogledajte u Sažetku opisa svojstava lijeka za PREZISTA 400 mg i 800 mg tablete ili PREZISTA 100 mg/ml oralnu suspenziju.

Pedijatrijski bolesnici prethodno liječeni ART-om u dobi od 6 do < 18 godina i težine najmanje 20 kg
DELPHI je otvoreno ispitivanje faze II, koje procjenjuje farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira kod 80 pedijatrijskih bolesnika prethodno liječenih ART-om inficiranih s HIV-1, u dobi od 6 do 17 godina i težine najmanje 20 kilograma. Ovi bolesnici primali su lijek PREZISTA/ritonavir dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju prema tjelesnoj težini). Virološki odgovor bio je definiran kao sniženje HIV-1 RNK virusnog opterećenja u plazmi od najmanje 1,0 log₁₀ naspram početnih vrijednosti.

U ispitivanju je bilo dozvoljeno bolesnicima koji su bili pod rizikom od prekida terapije zbog nepodnošenja ritonavir oralne otopine (npr. nepodnošenje okusa) prijeći na oblik u kapsulama. Od 44 bolesnika koji su uzimali ritonavir oralnu otopinu, njih 27 prešlo je na 100 mg kapsule i time prešlo preporučeno doziranje na temelju tjelesne težine, a da pri tome nisu opažene promjene u sigurnosti.

DELPHI	
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>	PREZISTA/ritonavir n=80
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	47,5% (38)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni ^b	147

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

Prema TLOVR cenzoriranom algoritmu nevirolškog neuspjeha 24 (30,0%) bolesnika je doživjelo virološki neuspjeh, od čega je 17 (21,3%) bolesnika bilo s povratnim virološkim neuspjehom i 7 (8,8%) bolesnika je bilo bez odgovora.

Pedijatrijski bolesnici prethodno liječeni ART-om u dobi od 3 do < 6 godina

Farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost lijeka PREZISTA/ritonavir dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, procijenjene su u otvorenom ispitivanju **ARIEL** faze II, u 21 pedijatrijskog bolesnika prethodno liječenih ART-om inficiranih s HIV-1, u dobi od 3 do < 6 godina i težine 10 kg do < 20 kg. Bolesnici su primili režim liječenja dva puta na dan ovisno o tjelesnoj težini, pri čemu su bolesnici tjelesne težine 10 kg do < 15 kg primili darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dva puta na dan, dok su bolesnici tjelesne težine 15 kg do < 20 kg primili darunavir/ritonavir 375/50 mg dva puta na dan. U tjednu 48, virološki odgovor, definiran kao postotak bolesnika s potvrđenim virusnim opterećenjem u plazmi < 50 HIV-1 RNK kopija/ml, procijenjen je u 16 pedijatrijskih bolesnika u skupini 15 kg do < 20 kg i 5 pedijatrijskih bolesnika u skupini 10 kg do < 15 kg koji su primali lijek PREZISTA/ritonavir u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju prema tjelesnoj težini).

ARIEL		
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg n=5	15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Postotak promjene CD4+ od početne vrijednosti ^b	4	4
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni ^b	16	241

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje = neuspjeh

Dostupni su ograničeni podaci o djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika ispod 15 kg i nije moguće dati preporuke za doziranje.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

U kliničkom ispitivanju s 36 trudnice (po 18 u svakoj skupini), procijenjena je terapija darunavir/ritonavir (600/100 mg dva puta na dan ili 800/100 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja tijekom drugog i trećeg trimestra, te postpartalno. Virološki odgovor je očuvan tijekom trajanja ispitivanja u obje skupine. Prijenos bolesti s majke na dijete nije zabilježen u novorođenčadi 31 ispitanice, koje su ostale na antiretrovirusnoj terapiji tijekom poroda. Nisu zabilježeni novi klinički značajni sigurnosni podaci u usporedbi s poznatim sigurnosnim profilom darunavira/ritonavira u HIV-1 inficiranih odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva darunavira primjenjenog istodobno s ritonavinom, ispitivana su kod zdravih odraslih dobrovoljaca i kod bolesnika inficiranih s HIV-1. Izloženost darunaviru bila je viša kod bolesnika inficiranih s HIV-1 nego kod zdravih ispitanika. Povišena izloženost darunaviru kod bolesnika inficiranih s HIV-1 u usporedbi sa zdravim ispitanicima može se objasniti višim koncentracijama α_1 -kiselog glikoproteina (AAG, od engl. *α_1 -acid glycoprotein*) kod bolesnika inficiranih s HIV-1, što može rezultirati višim vezivanjem darunavira na AAG u plazmi i stoga višim koncentracijama u plazmi.

Darunavir se primarno metabolizira putem CYP3A. Ritonavir inhibira CYP3A te na taj način značajno povećava koncentracije darunavira u plazmi.

Apsorpcija

Darunavir se apsorbirao brzo nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija darunavira u plazmi uz prisustvo niske doze ritonavira općenito se postiže unutar 2,5–4,0 sata.

Apsolutna peroralna bioraspoloživost jednokratne doze od 600 mg samog darunavira bila je približno 37% i porasla na približno 82% u prisutnosti ritonavira od 100 mg dva puta na dan. Ukupni učinak pospešenja farmakokinetike ritonavinom bio je približno 14 puta veća sistemska izloženost darunaviru, kad se jednokratna doza od 600 mg darunavira dala peroralno u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta na dan (vidjeti dio 4.4).

Kada se uzima bez hrane, relativna bioraspoloživost darunavira u prisutnosti niske doze ritonavira je 30% niža u usporedbi s uzimanjem s hranom. Stoga se PREZISTA tablete moraju uzimati s ritonavinom te uz hranu. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru.

Distribucija

Darunavir se približno 95% veže na proteine plazme. Darunavir se primarno veže na α_1 -kiselog glikoprotein plazme.

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije samog darunavira bio je $88,1 \pm 59,0$ l (srednja vrijednost $\pm$ SD) i povećao se na $131 \pm 49,91$ (srednja vrijednost $\pm$ SD) u prisutnosti 100 mg ritonavira dva puta na dan.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja s humanim jetrenim mikrosomima pokazuju da darunavir primarno prolazi put oksidativnog metabolizma. Darunavir se ekstenzivno metabolira u jetrenom CYP sustavu, gotovo isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje ^{14}C -darunavir na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da većinu radioaktivnosti u plazmi nakon jednostruke doze od 400/100 mg darunavira s ritonavinom treba pripisati osnovnoj djelatnoj tvari. Ustanovljena su najmanje 3 oksidativna metabolita darunavira kod ljudi; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Eliminacija

Nakon doze od 400/100 mg ^{14}C -darunavira s ritonavinom, približno 79,5% i 13,9% primjenjene doze ^{14}C -darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći. 41,2% odnosno 7,7% primjenjene doze

darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije darunavira bilo je približno 15 sati kad se kombinirao s ritonaviirom.

Intravenski klirens samog darunavira (150 mg) i u prisutnosti niske doze ritonavira bio je 32,8 l/h, odnosno 5,9 l/h.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviirom uzetih dva puta na dan, kod 74 prethodno liječena pedijatrijska bolesnika u dobi 6 do 17 godina i težinom najmanje 20 kg, pokazala je da primjena lijeka PREZISTA/ritonavira s doziranjem ovisnim o tjelesnoj težini rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju lijek PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviirom uzetih dva puta na dan, kod 14 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi 3 do < 6 godina s težinom najmanje 15 kg do < 20 kg, pokazala je da doziranje ovisno o tjelesnoj težini rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju lijek PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviirom uzetih jedanput na dan, kod 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni, u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, pokazala je da PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju lijek PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan. Stoga se isto doziranje od jedanput na dan može primijeniti kod adolescenata koji su prethodno liječeni u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, koji nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM)* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviirom uzetih jedanput na dan, kod 10 pedijatrijskih prethodno liječenih bolesnika, u dobi od 3 do < 6 godina i težine najmanje 14 kg do < 20 kg, pokazala je da je doziranje temeljeno na težini rezultiralo izloženošću darunaviru, sličnoj onoj postignutoj u odraslih koji su uzimali lijekove PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Dodatno, farmakokinetičko modeliranje i simulacija izloženosti darunaviru u pedijatrijskih bolesnika u rasponu dobi 3 do < 18 godina potvrdilo je izloženosti darunaviru kako je uočeno u kliničkim ispitivanjima, te je identificiralo režim doziranja za lijekove PREZISTA/ritonavir temeljen na težini jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike težine najmanje 15 kg koji prethodno nisu liječeni ART-om ili za prethodno liječene pedijatrijske bolesnike koji nemaju DRV-RAM* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Starije osobe

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka kod HIV-om inficiranih bolesnika (n=12, dob ≥ 65) pokazala je da farmakokinetika darunavira nije bitno različita u rasponu dobi (18 do 75 godina) (vidjeti dio 4.4). Međutim, za bolesnike iznad dobi od 65 godina bili su dostupni samo ograničeni podaci.

Spol

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je neznatno višu izloženost darunaviru (16,8%) kod HIV-om inficiranih žena u usporedbi s muškarcima. Ta razlika nije klinički značajna.

Oštećenje bubrega

Rezultati ispitivanja masene ravnoteže s ^{14}C -darunaviirom s ritonaviirom pokazali su da se približno 7,7% primijenjene doze darunavira izluči u mokraći u nepromijenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem bubrega, analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je da kod bolesnika inficiranih HIV-om s umjerenim oštećenjem bubrega nije bilo značajnog utjecaja na farmakokinetiku darunavira (CrCl između 30–60 ml/min, n=20) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje jetre

Darunavir se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanjima primjene višestrukih doza lijeka PREZISTA primjenjenog istodobno s ritonavinom (600/100 mg) dva puta na dan, pokazalo se da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi kod ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A, n=8) i umjerenim (Child-Pugh stadij B, n=8) oštećenjem jetre usporediva s onom kod zdravih ispitanika. Unatoč tome, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (Child-Pugh stadij A) i 100% (Child-Pugh stadij B) više. Klinički značaj ovog povišenja nije poznat, stoga se PREZISTA mora primjenjivati s oprezom. Učinak teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Ukupna izloženost darunaviru i ritonaviru nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dva puta na dan i darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dio antiretrovirusnog liječenja bila je općenito niža tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Ipak, farmakokinetički parametri nevezanog darunavira (tj. aktivnog), bili su manje sniženi tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem, zbog povišenja nevezane frakcije darunavira tijekom trudnoće u odnosu na postpartalno razdoblje.

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dva puta na dan, kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=12)^a	Treće tromjesečje trudnoće (n=12)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (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 za AUC_{12h}

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=17)	Treće tromjesečje trudnoće (n=15)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (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

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} bile su 28%, 26% odnosno 26% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} bile su 18%, 16% niže, odnosno 2% više, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput dnevno tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 33%, 31% odnosno 30% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 29%, 32% odnosno 50% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su toksikološka ispitivanja na životinjama, pri izloženostima do razina kliničke izloženosti sa samim darunavirom, na miševima, štakorima i psima, a u kombinaciji s ritonavirovom na štakorima i psima.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod miševa, štakora i pasa, postojali su samo ograničeni učinci na liječenje darunavirom. Kod glodavaca, ciljni organi su bili hematopoetski sustav, sustav koagulacije krvi, jetra i štitnjača. Primijećeno je varijabilno, ali ograničeno smanjenje parametara koji se odnose na eritrocite, zajedno s povećanjima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Primjećene su promjene na jetri (hipertrofija hepatocita, vakuolizacija, povišeni enzimi jetre) i štitnjači (hipertrofija folikula). Kod štakora, kombinacija darunavira s ritonavirovom dovela je do malog povećanja učinka na parametre eritrocita, jetru i štitnjaču, te povećane incidencije fibroznih otočića u pankreasu (samo kod mužjaka štakora) u usporedbi s liječenjem sa samim darunavirom. Kod pasa nije nađena veća toksičnost ciljnih organa pri izloženostima jednakim kliničkoj izloženosti pri preporučenoj dozi.

U provedenom istraživanju na štakorima, broj žutih tijela i implantacija bio je smanjen uz prisustvo maternalne toksičnosti. S druge strane, nije bilo učinka na parenje ili plodnost s liječenjem darunavirom do 1000 mg/kg/dan i razina izloženosti ispod onih (AUC - 0,5 puta) klinički preporučenih doza za ljude. Pri istim razinama doza, nije bilo teratogenosti s liječenjem darunavirom kod štakora i kunića, a niti kod miševa uz liječenje kombinacijom s ritonavirovom. Razine izloženosti su bile niže od onih s klinički preporučenom dozom za ljude. U procjeni prenatalnog i postnatalnog razvoja kod štakora, darunavir sa ili bez ritonavira, uzrokovao je prolazno smanjenje dobivanja tjelesne težine kod mladunčadi do prestanka laktacije, a također je došlo do nešto odgođenog otvaranja očiju i ušiju. Darunavir u kombinaciji s ritonavirovom je uzrokovao smanjenje broja mladunčadi koja je pokazala odgovor na iznenadni podražaj 15. dana laktacije, a i smanjeno preživljavanje mladunčadi tijekom laktacije. Ti učinci mogu biti sekundarni na izloženost mladunčadi djelatnoj tvari putem mlijeka i/ili materinske toksičnosti. Djelovanja darunavira primijenjenog samog ili u kombinaciji s ritonavirovom na funkcije nakon prestanka laktacije nije bilo. Kod mladih štakora koji su primali darunavir do 23-26 dana života, primijećen je povećani mortalitet s konvulzijama u nekih životinja. Izloženost u plazmi, jetri i mozgu, bila je značajno viša nego kod odraslih štakora, nakon usporedivih doza u mg/kg između 5. i 11. dana starosti. Nakon 23. dana života izloženost je usporediva s onom u odraslih štakora. Izloženost je vjerojatno povećana barem djelomično i zbog nerazvijenih enzima koji metaboliziraju lijek kod mladih životinja. Nije bila zabilježena smrtnost uslijed liječenja mladih štakora pri dozi od 1000 mg/kg darunavira (jednokratna doza) na 26. dan starosti ili pri dozama od 500 mg/kg (ponovljene doze) od 23. do 50. dana starosti. Profili izloženosti i toksičnosti bili su usporedivim s onim opaženim kod odraslih štakora.

S obzirom na nesigurnost vezanu uz poznavanje brzine razvoja ljudske krvno-moždane barijere i jetrenih enzima, PREZISTA s niskom dozom ritonavira ne smije se primjenjivati pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 3 godine starosti.

Karcinogeni potencijal darunavira procjenjivao se tijekom 104 tjedna, peroralnom primjenom darunavira kod miševa i štakora. Dnevne doze od 150, 450 i 1000 mg/kg bile su primijenjene miševima te doze od 50, 150 i 500 mg/kg bile su primijenjene štakorima. S dozom povezana povišenja incidencije hepatocelularnog adenoma i karcinoma bilo je opaženo kod mužjaka i ženki obje vrste. Folikularni stanični adenom štitnjače zabilježen je kod muških štakora. Primjena darunavira nije uzrokovala statistički značajno povišenje incidencije bilo koje druge benigne ili maligne neoplazme kod miševa i štakora. Smatra se da su opaženi hepatocelularni tumori i tumori štitnjače kod glodavaca od ograničenog značaja za ljude. Ponovljena primjena darunavira štakorima uzrokovala je indukciju mikrosomalnih enzima jetre te povećanu eliminaciju hormona štitnjače, što je kod štakora predispozicija za razvoj neoplazmi štitnjače, ali ne i kod ljudi. Pri najvišim ispitivanim dozama, sistemske izloženosti darunaviru (temeljene na AUC), bila je veća između 0,4 i 0,7 puta (kod miševa)

te 0,7 i 1 puta (kod štakora), u odnosu na opaženu izloženost kod ljudi pri preporučenom terapijskim dozama.

Nakon 2 godine primjene darunavira pri izloženostima koja je jednaka ili ispod izloženosti kod ljudi, primijećene su promjene na bubrezima kod miševa (nefroza) i štakora (kronična progresivna nefropatija).

Darunavir nije bio mutagen ili genotoksičan u setu *in vitro* i *in vivo* testova uključujući reverznu bakterijsku mutaciju (Ames), kromosomsku aberaciju u ljudskim limfocitima te *in vivo* mikroneukleusni test kod miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

PREZISTA 75 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk

PREZISTA 150 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk

PREZISTA 600 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
boja Sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PREZISTA 75 mg filmom obložene tablete

Neprozirna, bijela, plastična bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) od 160 ml, sadrži 480 tableta i zatvorena je sigurnosnim polipropilenskim (PP) zatvaračem za djecu. Veličina pakiranja: jedna bočica.

PREZISTA 150 mg filmom obložene tablete

Neprozirna, bijela, plastična bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) od 160 ml, sadrži 240 tableta i zatvorena je sigurnosnim polipropilenskim (PP) zatvaračem za djecu. Veličina pakiranja: jedna bočica.

PREZISTA 600 mg filmom obložene tablete

Neprozirna, bijela, plastična bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) od 160 ml, sadrži 60 tableta i zatvorena je sigurnosnim polipropilenskim (PP) zatvaračem za djecu. Veličina pakiranja: jedna bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PREZISTA 75 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/380/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. veljače 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. rujna 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

PREZISTA 400 mg filmom obložene tablete
PREZISTA 800 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PREZISTA 400 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 0,834 mg boje sunset yellow FCF (E110).

PREZISTA 800 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

PREZISTA 400 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta.

Svijetlonarančasta ovalna tableta od 19,1 mm, s utisnutim „400MG“ na jednoj strani i „TMC“ na drugoj strani.

PREZISTA 800 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta.

Tamnocrvena, ovalna tableta od 20,0 mm, s utisnutim „800“ na jednoj strani i „T“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PREZISTA, primijenjena istodobno s niskom dozom ritonavira, indicirana je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje bolesnika koji su inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV-1).

PREZISTA, primijenjena istodobno s kobicistatom, indicirana je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine najmanje 40 kg) (vidjeti dio 4.2).

Tablete PREZISTA od 400 mg i 800 mg mogu se primjenjivati da bi se osigurali prikladni režimi doziranja za liječenje HIV-1 infekcije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika od 3 godine starosti i tjelesne težine barem 40 kg koji:

- nisu prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART) (vidjeti dio 4.2).
- su prethodno liječeni ART-om, koji nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) i koji imaju plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$. Pri odlučivanju o uvođenju liječenja lijekom PREZISTA u bolesnika prethodno liječenih ART-om, u primjeni lijeka PREZISTA treba se rukovoditi rezultatima genotipizacije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije. Nakon početka terapije lijekom PREZISTA, bolesnicima se mora savjetovati da ne mijenjaju doziranje, oblik doze ili prekidaju terapiju, bez da o tome nisu razgovarali s liječnikom.

Profil interakcija darunavira ovisan je o tome je li kao farmakokinetički pojačivač primijenjen ritonavir ili kobicistat. Stoga, darunavir može imati različite kontraindikacije i preporuke za istodobno primijenjene lijekove, ovisno o tome je li djelatna tvar pojačana ritonavikom ili kobicistatom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Doziranje

PREZISTA se uvijek mora primjenjivati peroralno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga se, prije početka terapije lijekom PREZISTA, mora pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat ili ritonavir. Kobicistat nije indiciran za primjenu u režimu doziranja dva puta na dan ili za primjenu u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina i tjelesne težine manje od 40 kg.

PREZISTA je također dostupna i kao oralna suspenzija za primjenu u bolesnika koji ne mogu progutati PREZISTA tablete (molimo pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za PREZISTA oralnu suspenziju).

Odrasli bolesnici koji nisu prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART-om)

Preporučeni režim doziranja je 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan ili 100 mg ritonavira jedanput na dan uzeto s hranom. Tablete PREZISTA od 400 mg i 800 mg mogu se uzimati za dostizanje jednokratne doze od 800 mg.

Odrasli bolesnici prethodno liječeni ART-om

Preporučeni režim doziranja je sljedeći:

- U bolesnika prethodno liječenih ART-om, bez mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*)* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4⁺ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.1) može se primijeniti režim doziranja od 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan ili ritonavir od 100 mg jedanput na dan, s hranom. Tablete PREZISTA od 400 mg i 800 mg mogu se uzimati za dostizanje jednokratne doze od 800 mg.
- U svih ostalih bolesnika prethodno liječenih ART-om ili u slučaju nemogućnosti genotipizacije HIV-1, preporučeni režim doziranja je 600 mg dva puta na dan uz 100 mg ritonavira dva puta na dan, uzeto s hranom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za PREZISTA 100 mg/ml oralnu suspenziju, 75 mg, 150 mg ili 600 mg tablete.

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

Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 40 kg)

Preporučeni režim doziranja je 800 mg jedanput na dan uz 100 mg ritonavira jedanput na dan s hranom ili 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan, s hranom (u adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina). PREZISTA tablete od 400 mg i 800 mg može se uzimati za postizanje doze od 800 mg koja se dozira jednom dnevnom. Doza kobicistata koja se treba uzeti uz lijek PREZISTA u djece dobi mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

Pedijatrijski bolesnici koji su prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 40 kg)

Doza kobicistata koja se treba uzeti uz lijek PREZISTA u djece dobi mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

Preporučeni režimi doziranja su sljedeći:

- U bolesnika prethodno liječenih ART-om bez mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM*), a koji imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4⁺ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.1), može se primijeniti režim doziranja od 800 mg jedanput na dan uz ritonavir od 100 mg jedanput na dan s hranom ili 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan s hranom (u adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina). PREZISTA tablete od 400 mg i 800 mg može se uzimati za postizanje doze od 800 mg koja se dozira jednom dnevnom. Doza kobicistata koju treba koristiti uz lijek PREZISTA u djece mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

- U svih ostalih bolesnika prethodno liječenih ART-om ili u slučaju nemogućnosti genotipizacije HIV-1, preporučeni režim doziranja je opisan u Sažetku opisa svojstava lijeka za PREZISTA 100 mg/ml oralnu suspenziju, 75 mg, 150 mg i 600 mg tablete.
- * DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V

Preporuka u slučaju propuštenih doza

U slučaju kad je doza lijeka PREZISTA i/ili kobicistata ili ritonavira koja se uzima jedanput na dan propuštena unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike se mora uputiti da propisanu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira uzmu s hranom što je prije moguće. Ako je primjećeno da je doza propuštena više od 12 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka, propuštena doza se ne smije uzeti, a bolesnik mora ponovno nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ova smjernica temeljena je na poluvijeku darunavira u prisutnosti kobicistata ili ritonavira te preporučenom intervalu doziranja od približno 24 sata.

Ako bolesnik povratu unutar 4 sata nakon uzimanja lijeka, treba što prije uzeti još jednu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira s hranom. Ako bolesnik povratu više od 4 sata nakon uzimanja lijeka, ne treba uzeti drugu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Za ovu populaciju dostupne su ograničene informacije, stoga se PREZISTA u toj dobnoj skupini mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Darunavir se metabolizira putem jetrenog sustava. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre, međutim PREZISTA se u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetre. Teško oštećenje jetre može rezultirati povećanom izloženosti darunaviru i pogoršati njegov sigurnosni profil. Stoga se PREZISTA ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze darunavira/ritonavira (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Kobicistat nije ispitan u bolesnika na dijalizi, stoga se ne mogu dati preporuke za primjenu darunavira/kobicistata u ovih bolesnika.

Kobicistat inhibira tubularnu sekreciju kreatinina i može uzrokovati blagi porast kreatinina u serumu i blagi pad klirensa kreatinina. Stoga, korištenje klirensa kreatinina za procjenu kapaciteta eliminacije bubrezima može dovesti do krivog zaključka. Prema tome, kobicistat koji se koristi kao farmakokinetički pojačivač darunavira se ne smije se početi davati bolesnicima s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min, ako bilo koji od istodobno primijenjenih lijekova zahtijeva prilagodbu doze temeljenu na klirensu kreatinina: npr. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdizoproksil (u obliku fumarata, fosfata ili sukcinata) ili adefovirdipovoksil.

Za informacije o kobicistatu, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Pedijatrijska populacija

PREZISTA se ne smije primjenjivati kod djece:

- mlade od 3 godine zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3) ili
- tjelesne težine manje od 15 kg jer doza za ovu populaciju nije ustanovljena na dovoljnom broju bolesnika (vidjeti dio 5.1).

PREZISTA u kombinaciji s kobicistatom ne smije se primjenjivati u djece u dobi od 3 do 11 godina i tjelesne težine < 40 kg jer nije utvrđena doza kobicistata koja bi se trebala primjenjivati u te djece (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Tablete lijeka PREZISTA od 400 mg i 800 mg nisu prikladne za ovu populaciju bolesnika. Dostupni su drugi oblici lijeka, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg tablete i oralnu suspenziju od 100 mg/ml.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja prilagodba doze darunavira/ritonavira nije potrebna. PREZISTA/ritonavir se smiju uzimati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.2).

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg tijekom trudnoće rezultira niskom izloženošću darunaviru (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Stoga se liječenje lijekom PREZISTA/kobicistat ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja lijekom PREZISTA/kobicistat trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). PREZISTA/ritonavir mogu se uzeti u obzir kao zamjena.

Način primjene

Bolesnike se mora uputiti da uzimaju lijek PREZISTA s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira unutar 30 minuta nakon završetka obroka. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Istodobno liječenje s bilo kojim od slijedećih lijekova, radi očekivanog smanjenja koncentracija darunavira, ritonavira i kobicistata u plazmi i potencijalnog gubitka terapijskog učinka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjenjivo na darunavir pojačan bilo ritonavirom bilo s kobicistatom:

- kombinacija lijekova lopinavir/ritonavir (vidjeti dio 4.5).
- snaži CYP3A induktori poput rifampicina i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Očekuje se da će istodobna primjena sniziti koncentracije darunavira, ritonavira i kobicistata u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjenjivo na darunavir pojačan s kobicistatom, ne kada je pojačan ritonavirom:

- Darunavir pojačan s kobicistatom osjetljiviji je na CYP3A indukciju, nego darunavir pojačan s ritonavirom. Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A je kontraindicirana, budući da to može sniziti izloženost kobicistatu i darunaviru i dovesti do gubitka terapijskog učinka. Snažni induktori CYP3A uključuju npr. karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Darunavir pojačan bilo ritonavirom bilo kobicistatom inhibira eliminaciju djelatnih tvari čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A, što dovodi do povećane izloženosti istodobno primijenjenom lijeku. Stoga je istodobno liječenje s takvim lijekovima čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima kontraindicirano (odnosi se na darunavir pojačan bilo ritonavirom ili bilo kobicistatom. Ti djelatne tvari, primjerice uključuju:

- alfuzozin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin kada se primjenjuje kod bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 4.5)

- ergot derivate (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksefol
- lurasidon, pimoziđ, kvetiapin, sertindol (vidjeti dio 4.5)
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam (mjere opreza za parenteralnu primjenu midazolama vidjeti dio 4.5)
- sildenafil - kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin i lomitapid (vidjeti dio 4.5)
- tikagrelor (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se redovita procjena virološkog odgovora. U slučaju nepostojanja ili gubitka virološkog odgovora moraju se provesti pretrage na rezistenciju.

PREZISTA od 400 mg ili 800 mg se uvijek mora primjenjivati peroralno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem, te u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. (vidjeti dio section 5.2). Stoga se, prije početka terapije lijekom PREZISTA, mora pročitati odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat ili ritonavir.

Povišenje doze ritonavira od one preporučene u dijelu 4.2, nije imalo značajan učinak na koncentracije darunavira. Ne preporučuje se mijenjati dozu kobicistata ili ritonavira.

Darunavir se pretežno veže na α_1 -kiseli glikoprotein. Ovo je vezanje na protein ovisno o koncentraciji i pokazatelj je mogućnosti zasićenja vezanja. Stoga se ne može isključiti istiskivanje proteina lijekovima koji imaju visoki afinitet vezanja na α_1 -kiseli glikoprotein (vidjeti dio 4.5).

ART-om prethodno liječeni bolesnici - doziranje jedanput na dan

PREZISTA koja se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira jedanput na dan, u ART-om prethodno liječenih bolesnika, ne smije se primjenjivati kod onih bolesnika koji imaju jednu ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*) ili HIV-1 RNK $\geq 100\,000$ kopija/ml ili broj CD4⁺ stanica < 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2). U toj populaciji nisu ispitivane druge kombinacije s optimiziranim osnovnim režimom (OOR) osim s ≥ 2 NRTI (nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, od engl. *Nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors*). Za bolesnike s drugim podtipovima HIV-1 osim B dostupni su ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

PREZISTA se ne preporučuje kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine starosti ili manje od 15 kg tjelesne težine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

Trudnoća

PREZISTA/ritonavir se smiju tijekom trudnoće uzimati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik. Kod trudnica je potreban oprez s konkomitantnom terapijom koja može dodatno sniziti izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg jedanput na dan tijekom drugog i trećeg tromjesečja rezultiralo je niskom izloženošću darunaviru, sa smanjenjem od otprilike 90% C_{min} razina (vidjeti dio 5.2). Razine kobicistata se smanjuju i možda neće pružiti dovoljno pojačanje. Znatno smanjenje izloženosti darunaviru može rezultirati virološkim neuspjehom i povećnim rizikom za prijenos HIV infekcije s majke na dijete. Stoga se liječenje lijekom PREZISTA/kobicistat ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja lijekom PREZISTA/kobicistat trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.6). PREZISTA koja se daje s niskom dozom ritonavira može se uzeti u obzir kao zamjena.

Starije osobe

S obzirom da su dostupni ograničeni podaci o primjeni lijeka PREZISTA kod bolesnika u dobi od 65 godina i više, nužan je oprez kod primjene lijeka PREZISTA u starijih bolesnika zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre, te istodobne bolesti ili druge terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije

Tijekom kliničkog dijela programa razvoja lijeka darunavir/ritonavir (n=3063), teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene vrućicom i/ili povišenjima transaminaza, bile su prijavljene u 0,4% bolesnika. DRESS (osip izazvan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima) i Stevens-Johnsonov sindrom bili su rijetko (< 0,1%) prijavljivani, a tijekom postmarketinškog iskustva prijavljene su toksička epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza. PREZISTA se mora odmah prestati uzimati ako se razviju znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, ali nisu ograničeni na, teški osip ili osip praćen vrućicom, općom malaksalošću, umorom, tupim bolovima u mišićima i zglobovima, stvaranjem mjehurića, oralnim lezijama, konjunktivitisom, hepatitisom i/ili eozinofilijom.

Osip se javio češće u bolesnika s iskustvom u liječenju po režimima koji sadrže lijek PREZISTA/ritonavir + raltegravir u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni lijekom PREZISTA/ritonavir bez raltegravira ili raltegravirom bez lijeka PREZISTA (vidjeti dio 4.8).

Darunavir sadrži sulfonamidnu funkcionalnu skupinu. PREZISTA se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

Hepatotoksičnost

Lijekom izazvan hepatitis (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis) bio je prijavljen kod liječenja lijekom PREZISTA. Tijekom kliničkog razvojnog programa darunavira/ritonavira (n=3063), hepatitis je prijavljen kod 0,5% bolesnika koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju lijekom PREZISTA/ritonavir. Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis B ili C, imaju povećani rizik za nastanak poremećaja funkcije jetre uključujući teške i potencijalno fatalne jetrene nuspojave. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, potrebno je slijediti relevantne Upute o lijeku koji postoje za te lijekove.

Prije početka terapije s lijekom PREZISTA koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, moraju se provesti odgovarajuća laboratorijska ispitivanja, te se bolesnike mora pratiti tijekom liječenja. Mora se razmotriti pojačano praćenje AST/ALT kod bolesnika s podležećim kroničnim hepatitisom, cirozom ili kod bolesnika koji su prije liječenja imali povišenja transaminaza, posebno tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja lijekom PREZISTA koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira.

Ako postoje dokazi o novoj ili pogoršanju disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povišenje enzima jetre i/ili simptomi poput umora, anoreksije, mučnine, žutice, tamne mokraće, osjetljivosti jetre, hepatomegalije) kod bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, mora se odmah razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka PREZISTA nije ustanovljena kod bolesnika s teškim podležećim poremećajima jetre, stoga je PREZISTA kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. PREZISTA se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre zbog povišenja koncentracija nevezanog darunavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze za darunavir/ritonavir kod bolesnika s oštećenjem bubrega. S obzirom da darunavir i ritonavir imaju visok afinitet vezanja na proteine

plazme, nije vjerojatno da bi se značajno uklonili hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Prema tome, kod takvih bolesnika nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Kobicistat nije ispitan u bolesnika na dijalizi, stoga se ne mogu dati preporuke za primjenu darunavira/kobicistata u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Kobicistat snižava procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Ovo se mora uzeti u obzir ako se darunavir s kobicistatom primjenjuje bolesnicima kod kojih se procijenjeni klirens kreatinina koristi za prilagodbu istodobno primijenjenih lijekova (vidjeti dijelove 4.2 i sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat).

Trenutno nema prikladnih podataka pomoću kojih bi se odlučilo je li istodobna primjena tenofovirdizoproksila i kobicistata povezana s povećanim rizikom za bubrežne nuspojave u usporedbi s režimima koji uključuju tenofovirdizoproksil bez kobicistata.

Bolesnici s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu kod bolesnika s hemofilijom tipa A i B koji su liječeni inhibitorima proteaze. Kod nekih je bolesnika primijenjen dodatni faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva, liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno uvedeno u slučaju prekida liječenja. Pretpostavlja se da postoji uzročno posljedična povezanost, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnike s hemofilijom se stoga mora upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višeznačna (uključuje primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su naročito kod bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili s dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Bolesnike se mora savjetovati da potraže medicinski savjet ako osjete stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART), može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije obično zamijećene unutar prvih tjedana ili mjeseci od uvođenja KART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (prije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koji simptomi upale moraju se procijeniti te uvesti liječenje ako je potrebno. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima s lijekom PREZISTA primijećena je reaktivacija herpesa simpleksa i herpesa zostera uz istodobno liječenje s niskom dozom ritonavira.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Interakcije s lijekovima

Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija s darunavirom u dozama nižima od preporučenih. Stoga, učinci na istodobno primijenjene lijekove mogu biti podcijenjeni pa može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti. Za potpune informacije o interakcijama s drugim lijekovima vidjeti dio 4.5.

Farmakokinetički pojačivači i istodobno primijenjeni lijekovi

Profil interakcija darunavira različit je i ovisan o tome je li pojačan s ritonavinom ili s kobicistatom:

- Darunavir pojačan s kobicistatom osjetljiviji je na CYP3A indukciju: stoga je kontraindicirana istodobna primjena darunavira/kobicistata i snažnih induktora CYP3A (vidjeti dio 4.3), te se ne preporučuje istodobna primjena sa slabim do umjerenim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena darunavira/ritonavira i darunavira/kobicistata sa snažnim induktorima poput lopinavira/ritonavira, rifampicina i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu, *Hypericum perforatum*, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
- Za razliku od ritonavira, kobicistat nema inducirajuće učinke na enzime ili prijenosne proteine (vidjeti dio 4.5). Ako se mijenja farmakokinetički pojačivač sa ritonavira na kobicistat, potreban je oprez tijekom prva dva tjedna liječenja darunavirom/kobicistatom, naročito ako su doze bilo kojeg od istodobno primijenjenih lijekova titrirane ili prilagođene tijekom primjene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača. U tim slučajevima može biti potrebno smanjiti dozu istodobno primijenjenog lijeka.

Efavirenz u kombinaciji s pojačanim lijekom PREZISTA može rezultirati suboptimalnom vrijednošću C_{min} darunavira. Ako je potrebno primjenjivati efavirenz u kombinaciji s lijekom PREZISTA, za PREZISTA/ritonavir se mora primijeniti režim od 600/100 mg dva puta na dan. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg tablete (vidjeti dio 4.5).

Po život opasne i fatalne interakcije lijekova prijavljene su u bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A i P-glikoproteina (P-gp; vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

PREZISTA 400 mg tablete sadrže „sunset yellow“ FCF (E110), boju koja može uzrokovati alergijsku reakciju.

PREZISTA 400 mg i 800 mg tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Profil interakcija darunavira može se razlikovati ovisno o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat. Preporuke za istodobnu primjenu darunavira i drugih lijekova mogu se stoga razlikovati, ovisno o tome je li darunavir pojačan ritonavinom ili kobicistatom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), a oprez je također potreban tijekom prvog liječenja, ako se mijenja farmakokinetički pojačivač s ritonavira na kobicistat (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru (uz ritonavir kao farmakokinetički pojačivač)

Darunavir i ritonavir se metaboliziraju putem enzima CYP3A. Očekuje se da će lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A povišiti klirens darunavira i ritonavira i tako dovesti do smanjenih koncentracija ovih tvari u plazmi, te posljedično darunavira i na taj način dovesti do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Kontraindicirani CYP3A induktori uključuju npr. rifampicin, gospinu travu i lopinavir.

Istodobna primjena darunavira i ritonavira s drugim lijekovima koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens darunavira i ritonavira i tako dovesti do povišenja koncentracija darunavira i ritonavira u plazmi. Istodobna primjena sa snažnim CYP3A4 inhibitorima se ne preporučuje i savjetuje se oprez, ove interakcije opisane su u tablici interakcija ispod (npr. indinavir, antifungalni azoli poput klotrimazola).

Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru (uz kobicistat kao farmakokinetički pojačivač)

Darunavir i kobicistat se metaboliziraju putem enzima CYP3A, stoga istodobna primjena s CYP3A induktorima može rezultirati supertapijskim izloženostima darunaviru u plazmi. Darunavir pojačan s kobicistatom je osjetljiviji na CYP3A indukciju u odnosu na darunavir pojačan ritonavinom: kontraindicirana je istodobna primjena darunavira/kobicistata s lijekovima snažnim induktorima CYP3A (npr. gospina trava, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) (vidjeti dio 4.3). Ne

preporučuje se istodobna primjena darunavira/kobicistata sa slabim do umjerenim induktorima CYP3A (npr. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikazon i bosentan) (vidjeti tablicu interakcija ispod).

Za istodobnu primjenu sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, odnose se iste preporuke, neovisno o tome je li darunavir pojačan s ritonavirovom ili kobicistatom (vidjeti odjeljak iznad).

Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s ritonavirovom

Darunavir i ritonavir su inhibitori CYP3A, CYP2D6 i P-gp-a. Istodobna primjena darunavira/ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A i/ili CYP2D6 ili prenose putem P-gp-a može rezultirati povećanom sistemskom izloženošću tim lijekovima, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

Darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira se ne smije kombinirati s lijekovima čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A i čija je povišena sistemska izloženost povezana s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (uski terapijski indeks) (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena darunavira pojačanog s lijekovima čiji aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može dovesti do smanjenih koncentracija tih aktivnih metabolita u plazmi, što potencijalno može dovesti do gubitka njihovog terapijskog učinka (vidjeti tablicu interakcija u nastavku).

Ukupni učinak ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača očitovao se u približno 14 puta većoj sistemskoj izloženosti darunaviru kada se primijeni jednokratna peroralna doza od 600 mg darunavira u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta na dan. Stoga se darunavir mora primjenjivati samo u kombinaciji s farmakokinetičkim pojačivačem (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Kliničko ispitivanje u kojem je korišten koktel lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 pokazala su povišenje aktivnosti CYP2C9 i CYP2C19 i inhibiciju aktivnosti CYP2D6 uz prisustvo darunavira/ritonavira, što može biti pripisano prisustvu niske doze ritonavira. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2D6 (poput flekainida, propafenona, metoprolola) može rezultirati povišenjem plazmatskih koncentracija tih lijekova, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C9 (poput varfarina) te CYP2C19 (poput metadona), može rezultirati smanjenjem sistemske izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Iako je učinak na CYP2C8 bio ispitivan samo *in vitro*, istodobna primjena darunavira i ritonavira i drugih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8 (poput paklitaksela, rosiglitazona, repaglinida) može rezultirati smanjenom sistemskom izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Ritonavir inhibira transportere P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3 te istodobna primjena sa supstratima ovih transportera može rezultirati povećanjem koncentracije ovih lijekova u plazmi (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini i bosentan; vidjeti Tablicu interakcija ispod).

Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s kobicistatom

Preporuke za darunavir pojačan s ritonavirovom vezano uz supstrate CYP3A4, CYP2D6, P-glikoproteina, OATP1B1 i OATP1B3 su slične preporukama za darunavir pojačan s kobicistatom (vidjeti kontraindikacije i preporuke navedene u odjeljku iznad). Kobicistat od 150 mg koji je primijenjen s 800 mg darunavira jedanput na dan, poboljšava farmakokinetičke parametre darunavira slično ritonaviru (vidjeti dio 5.2).

Za razliku od ritonavira, kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. Za daljnje informacije o kobicistatu, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Tablica interakcija

Ispitivanja interakcija bila su provedena samo u odraslih.

Nekoliko ispitivanja interakcija (označeno s # u tablici ispod) provodilo se s nižom dozom darunavira od preporučene, ili uz različit režim doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje). Učinci na istodobno primijenjene lijekove tako mogu biti podcijenjeni, te može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti.

Interakcijski profil darunavira ovisi o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat. Stoga su moguće različite preporuke za uzimanje darunavira istodobno primijenjenim lijekovima, ovisno o tome je li pojačan s ritonavirum ili s kobicistatom. Ispitivanja interakcija, navedena u tablici niže, nisu bila provedena s darunavirom pojačanim s kobicistatom. Primjenjive su iste preporuke, osim ako nije posebno navedeno. Za više informacija o kobicistatu, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Interakcije između darunavira/ritonavira i antiretrovirusnih te ne-antiretrovirusnih lijekova navedene su u donjoj tablici. Smjer strelice za svaki farmakokinetički parametar utemeljen je na 90%-tnom intervalu pouzdanosti za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti unutar granice ($\leftrightarrow$), ispod ($\downarrow$) ili iznad ($\uparrow$) raspona 80-125% (nije određeno, označeno je kao „NO“).

U tablici ispod, određeni farmakokinetički pojačivač naveden je posebno, ako se preporuke razlikuju. Kada je preporuka ista za lijek PREZISTA istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira ili kobicistatom, korišten je termin „pojačana PREZISTA“.

Donja tablica primjera interakcija s drugim lijekovima nije sveobuhvatna, stoga je potrebno proučiti informacije o lijeku za svaki lijek koji se primjenjuje zajedno s lijekom PREZISTA, kako bi se informirali o metabolizmu lijeka, putovima interakcije, potencijalnim rizicima i specifičnim aktivnostima koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

INTERAKCIJE I PREPORUČENE DOZE S DRUGIM LIJEKOVIMA		
Primjeri lijekova prema terapijskoj skupini	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke vezane uz istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA HIV		
<i>Inhibitori prijenosa lanca integrale</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegravir C_{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Koristeći unakrsnu usporedbu ispitivanja s prethodnim farmakokinetičkim podacima	Pojačana PREZISTA i dolutegravir mogu se uzimati bez prilagodbe doze.
Raltegravir	Neka klinička ispitivanja pokazuju da raltegravir može uzrokovati umjereno smanjenje koncentracija darunavira u plazmi.	Za sada se čini da učinak raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi nije klinički značajan. Pojačana PREZISTA i raltegravir mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.
<i>Nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Didanozin 400 mg jedanput na dan	didanozin AUC $\downarrow$ 9% didanozin C_{min} ND didanozin C_{max} $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir C_{min} $\leftrightarrow$ darunavir C_{max} $\leftrightarrow$	Pojačana PREZISTA se može primijeniti s didanozinom bez prilagodbe doze. Didanozin treba primijeniti na prazan želudac, odnosno treba ga primijeniti 1 sat prije ili 2 sata nakon pojačanog lijeka PREZISTA koji se uzima s hranom.

Tenofovirdizoproksil 245mg jedanput na dan [†]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑tenofovira zbog učinka na transport putem MDR-1 u bubrežnim tubulima)	Praćenje funkcije bubrega može biti indicirano kada se pojačana PREZISTA, daje u kombinaciji s tenofovirdizopoksilom, posebno kod bolesnika s podležećom sistemskom ili bubrežnom bolešću ili kod bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom snižava klirens kreatinina. Pogledajte dio 4.4 ako se klirens kreatinina koristi za prilagodbu doze tenofovirdizoproksila.
Emtricitabin/tenofoviral afenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Preporučena doza emtricitabin/tenofoviralafenamida kada se uzima s pojačanim lijekom PREZISTA je 200/10 mg jedanput na dan.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nije ispitano. Na temelju različitih puteva eliminacije drugih NRTI-ova, zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, koji se primarno izlučuju putem bubrega, te abakavira čiji metabolizam nije posredovan CYP450, ne očekuju se interakcije ovih lijekova i pojačanog lijeka PREZISTA.	Pojačana PREZISTA može se primijeniti s ovim NRTI lijekovima bez prilagodbe doze. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom snižava klirens kreatinina. Pogledajte dio 4.4 ako se klirens kreatinina koristi za prilagodbu doze emtricitabina ili lamivudina.
Ne-nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jedanput na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz zbog inhibicije CYP3A) (↓ darunavir zbog indukcije CYP3A)	Kliničko praćenje toksičnosti na središnji živčani sustav povezano s povećanom izloženosti efavirenu može biti indicirano kada je PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i dana u kombinaciji s efavirenzom. Efavirenz u kombinaciji s lijekom PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim vrijednostima darunavira C _{min} . Ako se efavirenz primjenjuje u kombinaciji s lijekom PREZISTA/ritonavir, mora se primijeniti liječ PREZISTA/ritonavir 600/100 mg u režimu doziranja dva puta na dan (vidjeti dio 4.4). Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Etravirin 100 mg dva puta na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i etravirinom 200 mg dva puta na dan može se primijeniti bez prilagodbe doze. Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).

Nevirapin 200 mg dva puta na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% # koncentracija darunavira bila je konzistentna s već postojećim podacima (↑ nevirapin zbog CYP3A inhibicije)	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i nevirapinom može se primijeniti bez prilagodbe doze. Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin 150 mg jedanput na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Pojačana PREZISTA i rilpivirin mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.
<i>Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – bez istodobne primijene dodatne niske doze ritonavira †</i>		
Atazanavir 300 mg jedanput na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: usporedba atazanavir/ritonavir 300/100 mg jedanput na dan naspram atazanavir 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan. Darunavir: usporedba darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan naspram darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan u kombinaciji s atazanavirom 300 mg jedanput na dan.	PREZISTA istodobno primijenjena s niskom dozom ritonavira i atazanavirom može se primijeniti bez prilagodbe doze. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).
Indinavir 800 mg dva puta na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: usporedba indinavir/ritonavir 800/100 mg dva puta na dan vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dva puta na dan Darunavir: usporedba darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji s indinavirom 800 mg dva puta na dan.	Kada se PREZISTA primjeni istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s indinavirom, može biti potrebna prilagodba doze indinavira s 800 mg dva puta na dan na 600 mg dva puta na dan u slučaju nepodnošljivosti. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Sakvinavir 1000 mg dva puta na dan	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C_{min} ↓ 18% sakvinavir C_{max} ↓ 6% Sakvinavir: usporedba sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dva puta na dan naspram sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dva puta na dan Darunavir: usporedba darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan naspram darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji sa sakvinavirom 1000 mg dva puta na dan.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka PREZISTA istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji sa sakvinavirom. PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).
Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – uz istodobnu primijenu niske doze ritonavira †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dva puta na dan	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ na temelju normaliziranih vrijednosti neovisnih o dozi	Zbog smanjene izloženosti (AUC) darunaviru za 40%, primjerene kombinirane doze nisu ustanovljene. Oдавde proizlazi da je istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA i kombiniranog lijeka lopinavir/ritonavir kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTAGONIST CCR5		
Maravirok 150 mg dva puta na dan	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C_{min} ND maravirok C_{max} ↑ 129% koncentracije darunavira, ritonavira bile su sukladne s podacima u anamnezi.	Doza maraviroka mora biti 150 mg dva puta na dan kada se primjenjuje istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA.
ANTAGONISTI α1-ADRENORECEPTORA		
Alfuzozin	Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da će PREZISTA povećati koncentracije alfuzozina u plazmi.	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s alfuzozinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANESTETIK		
Alfentanil	Nije ispitano. Metabolizam alfentanila posredovan je putem CYP3A, i kao takav može biti inhibiran pojačanim lijekom PREZISTA.	Istodobna primjena s pojačanim lijekom PREZISTA može zahtijevati snižavanje doze alfentanila i zahtijeva praćenje rizika na produljenu ili odgođenu respiratornu depresiju.

ANTIANGINICI/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (sistemiški) Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati koncentracije ovih antiaritmika u plazmi. (CYP3A i/ili CYP2D6 inhibicija)	Nužan je oprez, te ako je dostupno, preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija za ove antiaritmike kada se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA. Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA i amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradina, kinidina ili ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Digoksin 0,4 mg jednokratna doza	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29% (↑ digoksina zbog vjerojatne inhibicije P-gp)	Budući da digoksin ima uzak terapijski indeks, preporučuje se inicijalno prepisati najnižu moguću dozu digoksina u slučaju kada se digoksin daje bolesnicima koji su na terapiji pojačanim lijekom PREZISTA. Doza digoksina mora se pažljivo titrirati kako bi se postigao željeni klinički učinak dok se procjenjuje ukupno kliničko stanje bolesnika.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg dva puta na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Koncentraciju 14-OH- klaritromicina nije bilo moguće odrediti kada se kombinirao s lijekom PREZISTA/ritonavinom. (↑ klaritromicina zbog inhibicije CYP3A i moguće P-gp inhibicije)	Nužan je oprez kada se klaritromicin kombinira s pojačanim lijekom PREZISTA. Za bolesnike s oštećenjem bubrega za preporučenu dozu mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za klaritromicin.
ANTIKOAGULANS/INHIBITOR AGREGACIJE TROMBOCITA		
Apiksaban Rivaroksaban	Nije ispitano. Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s ovim antikoagulansima može povećati koncentracije antikoagulansa. (CYP3A i/ili P-gp inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK) koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i transportiraju putem P-gp-a jer to može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.

Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>jedna doza lijeka darunavir/ritonavir 800/100 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22% <u>jedna doza lijeka darunavir/kobicistat 800/150 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: Potrebno je kliničko praćenje i/ili smanjenje doze DOAK-a kada se istodobno s lijekom PREZISTA/ritonavirovom primjenjuje DOAK koji se transportira putem P-gp-a, ali ne metabolizira putem CYP3A4, uključujući dabigatraneteksilat i edoksaban. Darunavir/kobicistat: Potrebno je kliničko praćenje i smanjenje doze kada se istodobno s lijekom PREZISTA/kobicistatom primjenjuje DOAK koji se transportira putem P-gp-a, ali ne metabolizira putem CYP3A4, uključujući dabigatraneteksilat i edoksaban.
Tikagrelor	Na temelju teorijskih pretpostavki, istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s tikagrelorom može povećati koncentracije tikagrelora (CYP3A i/ili P-glikoprotein inhibicija).	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s tikagrelorom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klopidogrel	Nije ispitano. Očekuje se da istodobna primjena klopidogrela s pojačanim lijekom PREZISTA snižava plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.	Istodobna primjena klopidogrela s pojačanim lijekom PREZISTA se ne preporučuje. Preporučuje se uzimanje drugog antitrombotičnog lijeka na kojeg ne utječe CYP inhibicija ili indukcija (npr. prasugrela).
Varfarin	Nije ispitano. Istodobna primjena s pojačanim lijekom PREZISTA može utjecati na koncentracije varfarina.	Preporučuje se praćenje protrombinskog vremena (engl. <i>international normalised ratio</i> , INR) kada se varfarin primjenjuje u kombinaciji s pojačanim lijekom PREZISTA.
ANTIKONVULZIVI		
Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Za fenobarbital i fenitoin se očekuje da smanje koncentracije darunavira i njegovog farmakokinetičkog pojačivača u plazmi. (indukcijom CYP450 enzima)	PREZISTA istodobno primjenjena s niskom dozom ritonavira se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekovima. Primjena ovih lijekova s lijekom PREZISTA/kobicistat je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Karbamazepin 200 mg dva puta na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ne preporučuje se prilagodba doze PREZISTA/ritonavir. U slučaju potrebe za kombinacijom PREZISTA/ritonavir i karbamazepina, bolesnike se mora pratiti zbog potencijalnih nuspojava povezanih s karbamazepinom. Mora se pratiti koncentracije karbamazepina, a dozu je potrebno titrirati do odgovarajućeg terapijskog odgovora. Na temelju tih nalaza, dozu karbamazepina može biti potrebno smanjiti za 25% do 50% u prisustvu lijeka PREZISTA/ritonavir. Primjena karbamazepina s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klonazepam	Nije ispitano. Istovremena primjena pojačanog lijeka PREZISTA s klonazepamom može povećati koncentracije klonazepama. (CYP3A inhibicija)	Kada se pojačani lijek PREZISTA primjenjuje istodobno s klonazepamom, preporučuje se kliničko praćenje.
ANTIDEPRESIVI		
Paroksetin 20 mg jedanput na dan Sertralin 50 mg jedanput na dan Amitriptilin Desipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C _{min} ↓ 37% paroksetin C _{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C _{min} ↓ 49% sertralin C _{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔ Suprotno u odnosu na ove podatke s lijekom PREZISTA/ritonavir, PREZISTA/kobicistat može povisiti koncentracije tih antidepresiva u plazmi (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija). Istodobno uzimanje pojačanog lijeka PREZISTA i tih antidepresiva može povećati koncentracije antidepresiva. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Ako se antidepresivi primjenjuju uz pojačani lijek PREZISTA, preporučeni pristup je titracija doze antidepresiva temeljeno na kliničkoj procjeni odgovora na antidepresiv. Dodatno, bolesnike na stabilnoj dozi tih antidepresiva koji započnu liječenje s pojačanim lijekom PREZISTA mora se pratiti na odgovor na antidepresive. Preporučuje se kliničko praćenje kada se ti antidepresivi primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA, a može biti potrebna prilagodba doze antidepresiva.
ANTIDIJABETICI		
Metformin	Nije ispitano. Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da će PREZISTA istodobno primijenjena s kobicistatom povećati koncentracije metformina u plazmi. (MATE1 inhibicija)	U bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA istodobno primijenjen s kobicistatom, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika i prilagodba doze metformina. (nije primjenjivo na lijek PREZISTA istodobno primijenjen s ritonavirom)
ANTIEMETICI		
Domperidon	Nije ispitano.	Istodobna primjena domperidona s pojačanim lijekom PREZISTA je kontraindicirana.

ANTIMIKOTICI		
Vorikonazol	Nije ispitano. Ritonavir može sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi. (indukcija CYP450 enzima) Koncentracije vorikonazola mogu se povećati ili smanjiti kada se istodobno primijenjuje s lijekom PREZISTA istodobno primijenjenim s kobicistatom. (inhibicija CYP450 enzima)	Vorikonazol se ne smije kombinirati s pojačanim lijekom PREZISTA, osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Nije ispitano. Pojačana PREZISTA može povećati koncentracije antifungika u plazmi, a posakonazol, izavukonazol, itrakonazol ili flukonazol mogu povećati koncentracije darunavira. (CYP3A inhibicija i/ili P-gp inhibicija) Nije ispitano. Istodobna sistemska primjena klotrimazola i pojačanog lijeka PREZISTA može povisiti koncentracije darunavira i/ili klotrimazola u plazmi. darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)	Potreban je oprez i preporučuje se kliničko praćenje. Kada se zahtijeva istodobna primjena, dnevna doza itrakonazola ne smije prelaziti 200 mg.
LIJEKOVİ ZA LIJEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Nije ispitano. Istodobna primjena kolhicina i pojačanog lijeka PREZISTA može povećati izloženost kolhicinu. (inhibicija CYP3A i/ili P-gp-a)	Ako je potrebno liječenje pojačanim lijekom PREZISTA, preporučuje se smanjiti dozu kolhicina ili prekinuti liječenje kolhicinom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre kolhicin s pojačanim lijekom PREZISTA je kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
ANTIMALARICI		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doza u 0., 8., 24., 36., 48. i 60. satu	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C _{min} ↔ dihidroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinacija pojačanog lijeka PREZISTA i artemeter/lumefantrina može se primijeniti bez prilagodbe doze, međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu, tu kombinaciju se mora primjenjivati s oprezom.
LIJEKOVİ ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
Rifampicin Rifapentin	Nije ispitano. Rifapentin i rifampicin su snažni induktori CYP3A i pokazano je da uzrokuju značajna sniženja koncentracija drugih inhibitora proteaze, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije (indukcija enzima CYP450). Tijekom pokušaja da se prevlada smanjenje izloženosti, povisujući dozu drugih inhibitora proteaze s niskom dozom ritonavira, došlo je do povišene učestalosti jetrenih reakcija s rifampicinom.	Kombinacija rifapentina i pojačanog lijeka PREZISTA se ne preporučuje. Kombinacija rifampicina i pojačanog lijeka PREZISTA je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

β-BLOKATORI		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati koncentracije tih β-blokatora u plazmi. (CYP2D6 inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se pojačana PREZISTA istodobno primjenjuje s β-blokatorima. Mora se uzeti u obzir niža doza β-blokatora.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nije ispitano. Za pojačani lijek PREZISTA može se očekivati da povisi koncentracije blokatora kalcijevih kanala u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili CYP2D6)	Preporučeno je kliničko praćenje terapijskih učinaka i nuspojava kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA.
KORTIKOSTEROIDI		
Kortikosteroidi prvenstveno metabolizirani putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Flutikazon: u kliničkom ispitivanju gdje su ritonavir 100 mg kapsule dva puta na dan istodobno primijenjene s 50 µg intranazalnog flutikazon propionata (4 puta na dan) tijekom 7 dana kod zdravih ispitanika, značajno su porasle koncentracije flutikazon propionata u plazmi, dok su se razine intrinzičnog kortizola snizile približno 86% (90% CI 82-89%). Veći učinci mogu se očekivati kada se flutikazon inhalira. Sistemske učinci kortikosteroida uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju bili su prijavljeni kod bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirani ili intranazalno primijenili flutikazon. Učinci visoke sistemske izloženosti flutikazona na razine ritonavira u plazmi nisu poznati. Ostali kortikosteroidi: interakcija nije ispitana. Koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu biti povišene, kada se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA, dovodeći do sniženih koncentracija kortizola u serumu.	Istodobno uzimanje pojačanog lijeka PREZISTA i kortikosteroida (svi putevi primjene) koji se metaboliziraju putem CYP3A mogu povećati rizik za razvoj sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A se ne preporučuje osim ako potencijalna dobrobit za bolesnika ne nadvladava rizik, i u tom je slučaju bolesnike potrebno nadzirati na sistemske učinke kortikosteroida. U obzir je potrebno uzeti alternativne kortikosteroide koji su manje ovisni o metabolizmu putem CYP3A npr. beklometazon, naročito za dugotrajnu primjenu.
Deksametazon (sistemski)	Nije ispitano. Deksametazon može smanjiti koncentracije darunavira u plazmi. (indukcija CYP3A)	Sistemske deksametazon mora se primjeniti s oprezom kada se kombinira s pojačanim lijekom PREZISTA.
ANTAGONISTI RECEPTORA ENDOTELINA		
Bosentan	Nije ispitano. Istodobna primjena bosentana i pojačanog lijeka PREZISTA može povećati koncentracije bosentana u plazmi. Za bosentan se očekuje da smanji koncentraciju darunavira i/ili njegovog farmakokinetičkog pojačivača. (CYP3A indukcija)	Kada se bosentan daje istodobno s lijekom PREZISTA, mora se pratiti bolesnikova podnošljivost bosentana. Primjena lijeka PREZISTA istodobno primijenjenog s kobicistatom i bosentanom se ne preporučuje.
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI DIREKTOG DJELOVANJA NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
NS3-4A inhibitori proteaze		
Elbasvir/grazoprevir	Pojačana PREZISTA može povećati izloženost grazopreviru. (CYP3A i OATP1B inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Glekaprevir/pibrentasvir	Na temelju teorijskih pretpostavki pojačana PREZISTA može povećati izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/3 inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s glekaprevirom/pibrentasvirom.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Za gospinu travu se očekuje da snizi koncentracije darunavira ili njegovih farmakokinetičkih pojačivača u plazmi. (indukcija CYP450)	Pojačana PREZISTA ne smije se istodobno primjenjivati s proizvodima koji sadržavaju gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima gospinu travu, potrebno je prestati s uzimanjem gospine trave i ako je moguće provjeriti razine virusa. Po prestanku uzimanja gospine trave može doći do povećane izloženosti darunaviru (kao i izloženosti ritonaviru). Indukcijski učinak može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka uzimanja gospine trave.
INHIBITORI-HMG Co-A REDUKTAZA		
Lovastatin Simvastatin	Nije ispitano. Za lovastatin i simvastatin se očekuje značajno povišenje koncentracija u plazmi kada se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA. (inhibicija CYP3A)	Povišene koncentracije lovastatina ili simvastatina u plazmi mogu uzrokovati miopatiju, uključujući rhabdomiolizu. Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s lovastatinom i simvastatinom je zbog toga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin 10 mg jedanput na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4 puta atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 puta atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 puta #darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290% Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319% Ω atorvastatin C _{min} NO Ω Ω s darunavirom/kobicistatom 800/150 mg	Kada se želi primjeniti atorvastatin i pojačana PREZISTA, preporučuje se početi s dozom atorvastatina od 10 mg jedanput na dan. Postupno povišenje doze atorvastatina može se prilagoditi kliničkom odgovoru.
Pravastatin 40 mg jednokratna doza	pravastatin AUC ↑ 81%¶ pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% ¶ kod limitirane podskupine ispitanika primijećeno je povišenje do pet puta	Kada je potrebno primjeniti pravastatin i pojačani lijek PREZISTA, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom pravastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.
Rosuvastatin 10 mg jedanput na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% na temelju objavljenih podataka s darunavirom/ritonavinom rosuvastatin AUC ↑ 93%§ rosuvastatin C _{max} ↑ 277%§ rosuvastatin C _{min} NO§ § s darunavirom/kobicistatom 800/150 mg	Kada je potrebno primjeniti rosuastatin i pojačani lijek PREZISTA, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom rosuastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.
DRUGI LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE		
Lomitapid	Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da će pojačana PREZISTA povećati izloženost lomitapidu kada se primjenjuju istodobno. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

ANTAGONISTI H₂ RECEPTORA		
Ranitidin 150 mg dva puta na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Pojačana PREZISTA može se istodobno primijeniti s antagonistima H ₂ -receptora bez prilagodbe doze.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nije ispitano. Izloženost tim imunosupresivima bit će povećana ako se primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA. (CYP3A inhibicija)	Kod istodobne primjene, mora se terapijski pratiti imunosupresivni lijek. Istodobna primjena everolimusa i pojačanog lijeka PREZISTA se ne preporučuje.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Nije ispitano. Istodobna primjena salmeterola i pojačanog darunavira može povećati koncentracije salmeterola u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i pojačanog lijeka PREZISTA. Kombinacija može rezultirati povećanim rizikom od kardiovaskularnog štetnog događaja sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
NARKOTIČKI ANALGETICI / LIJEČENJE OVISNOSTI O OPIOIDNIM LIJEKOVIMA		
Metadon pojedinačna doza u rasponu od 55 mg do 150 mg jedanput na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Nasuprot tome, PREZISTA/kobicistat može povećati koncentracije metadona u plazmi (vidjeti SmPC za kobicistat).	Prilagodba doziranja metadona nije potrebna kada se započinje istodobna primjena s pojačanim lijekom PREZISTA. Međutim, prilagodba doze metadona možda će biti potrebna kada se istodobno primjenjuju tijekom duljeg vremena. Stoga se preporučuje kliničko praćenje, s obzirom da je kod nekih bolesnika potrebno prilagoditi terapiju održavanja.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jedanput na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Klinički značaj povišenja farmakokinetičkih parametara norbuprenorfina nije ustanovljen. Prilagodba doze buprenorfina možda neće biti potrebna kada se primjenjuje istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA, ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje znakova opijatne toksičnosti.
Fentanil Oksikodon Tramadol	Na temelju teorijskih pretpostavki pojačana PREZISTA može povećati koncentracije tih analgetika u plazmi. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuju ovi analgetici s pojačanim lijekom PREZISTA.

KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA		
Drospirenon Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg jedanput na dan) Etinilestradiol Noretindron 35 µg/1 mg jedanput na dan	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C_{min} NO drospirenon C_{max} ↑ 15% etinilestradiol AUC ↓ 30% etinilestradiol C_{min} NO etinilestradiol C_{max} ↓ 14% s darunavirom/kobicistatom etinilestradiol AUC ↓ 44%^β etinilestradiol C_{min} ↓ 62%^β etinilestradiol C_{max} ↓ 32%^β noretindron AUC ↓ 14%^β noretindron C_{min} ↓ 30%^β noretindron C_{max} ↔^β ^β s darunavirom/ritonavinom	Kada se PREZISTA istodobno primjenjuje s lijekovima koji sadrže drospirenon preporučuje se kliničko praćenje radi potencijalnog nastanka hiperkalemije. Preporučuju se druge ili zamjenske kontracepcijske mjere kada se kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s pojačanim lijekom PREZISTA. U bolesnica koje koriste estrogene kao hormonsku nadomjesnu terapiju, trebaju se klinički pratiti znakovi estrogenske deficijencije.
ANTAGONISTI OPIOIDA		
Naloksegol	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA s naloksegolom je kontraindicirana.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE, TIP 5 (PDE-5)		
Za liječenje erektilne disfunkcije Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	U ispitivanju interakcija #, primijećena je usporediva sistemska izloženost sildenafilu unosom jednokratne doze od 100 mg samo sildenafilu i unosa jednokratne doze od 25 mg sildenafilu istodobno primijenjenog s lijekom PREZISTA i niskom dozom ritonavira.	Kombinacija avanfila i pojačanog lijeka PREZISTA je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Mora se s oprezom istodobno primjenjivati druge inhibitore PDE-5 za liječenje erektilne disfunkcije s pojačanim lijekom PREZISTA. Ako je istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA indicirana sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, tada su preporučene sljedeće doze: jednokratna doza sildenafilu ne prelazi 25 mg u 48 sati, jednokratna doza vardenafila ne prelazi 2,5 mg u 72 sata ili jednokratna doza tadalafila ne prelazi 10 mg u 72 sata.
Za liječenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Nije ispitano. Istodobna primjena sildenafilu ili tadalafilu za liječenje plućne arterijske hipertenzije i pojačanog lijeka PREZISTA može povećati koncentracije sildenafilu ili tadalafila u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Nije ustanovljena sigurna i učinkovita doza sildenafilu za liječenje pulmonalne arterijske hipertenzije s istodobnom primjenom pojačanog lijeka PREZISTA. Povećana je mogućnost od štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu). Stoga je istodobna primjena pojačanog lijeka PREZISTA i sildenafilu kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i pojačanog lijeka PREZISTA.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol 20 mg jedanput na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	Pojačana PREZISTA može biti primijenjena istodobno s inhibitorima protonske pumpe bez prilagodbe doze.

započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja lijekom PREZISTA/kobicistat trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se darunavir u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se darunavir izlučuje u mlijeko i u visokim razinama (1000 mg/kg/dan) dovodi do toksičnosti u mladunčadi.

Žene koje primaju lijek PREZISTA mora se uputiti da ne doje zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku darunavira na plodnost u ljudi. Liječenje darunavirom nije imalo učinak na parenje i plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

PREZISTA u kombinaciji s kobicistatom ili ritonavirovom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljena je omaglica kod nekih bolesnika tijekom liječenja režimima koji su sadržavali lijek PREZISTA primjenjen istodobno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, što se mora imati na umu kada se procjenjuje bolesnikova sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom razvojnog kliničkog programa (n=2613 prethodno liječenih ispitanika kod kojih je započela terapija lijekovima PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan) 51,3% ispitanika doživjelo je najmanje jednu nuspojavu. Ukupna srednja vrijednost trajanja liječenja ispitanika bila je 95,3 tjedana. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i spontano prijavljene su proljev, mučna, osip, glavobolja i povraćanje. Najčešće ozbiljne nuspojave su akutno zatajenje bubrega, infarkt miokarda, upalni sindrom imunološke rekonstitucije, trombocitopenija, osteonekroza, proljev, hepatitis i pireksija.

U 96 tjednoj analizi, sigurnosni profil primjene lijeka PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan u prethodno neliječenih ispitanika bio je sličan profilu primjene lijeka PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u prethodno liječenih ispitanika, osim mučnine koja je češće opažena u prethodno neliječenih ispitanika. Radilo se o mučnini blagog intenziteta. U 192 tjednoj analizi nije bilo novih sigurnosnih nalaza u prethodno neliječenih ispitanika, a u kojih je srednja vrijednost trajanja liječenja lijekom PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan bila 162,5 tjedna.

Tijekom kliničkog ispitivanja faze III GS-US-216-130 s darunavirom/kobicistatom (N=313 ispitanika koji prethodno nisu liječeni i ispitanici koji su prethodno liječeni), u 66,5% ispitanika javila se barem jedna nuspojava. Srednje trajanje liječenja bilo je 58,4 tjedana. Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (28%), mučnina (23%) i osip (16%). Ozbiljne nuspojave bile su dijabetes melitus, preosjetljivost (na lijek), upalni sindrom imunološke rekonstitucije, osip i povraćanje.

Za informacije o kobicistatu, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave zabilježene s darunavirom/ritonavirom u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju

Klasifikacija organskih sustava prema MEDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	
manje često	herpes simpleks
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
manje često	trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
rijetko	povišen broj eozinofila
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije, preosjetljivost (na lijek)
<i>Endokrini poremećaji</i>	
manje često	hipotireoza, povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	dijabetes melitus, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija
manje često	giht, anoreksija, smanjen apetit, smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, hiperglikemija, rezistencija na inzulin, sniženi lipoproteini visoke gustoće, povećan apetit, polidipsija, povišena laktat dehidrogenaza u krvi
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nesanica
manje često	depresija, dezorijentiranost, anksioznost, poremećaj spavanja, nenormalni snovi, noćne more, smanjen libido
rijetko	stanje konfuzije, promijenjeno raspoloženje, nemir
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	glavobolja, periferna neuropatija, omaglica
manje često	letargija, parestezija, hipoestezija, disgeuzija, poremećaj pažnje, oštećenje pamćenja, somnolencija
rijetko	sinkopa, konvulzija, ageuzija, poremećaj ritma faza spavanja
<i>Poremećaji oka</i>	
manje često	konjunktivalna hiperemija, suho oko
rijetko	poremećaj vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
manje često	Vertigo
<i>Srčani poremećaji</i>	
manje često	infarkt miokarda, angina pectoris, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, tahikardija

rijetko	akutni infarkt miokarda, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
manje često	dispneja, kašalj, epistaksa, nadraženosć grla
rijetko	Rinoreja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljevo
često	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, povišene amilaze u krvi, dispepsija, distenzija abdomena, flatulencija
manje često	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, aftozni stomatitis, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u abdomenu, konstipacija, povišena lipaza, podrigivanje, oralna dizesteziya
rijetko	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe usne, obložen jezik
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišena alanin aminotransferaza
manje često	hepatitis, citolitički hepatitis, hepatička steatoza, hepatomegalija, povišene transaminaze, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamyltransferaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni i osip koji svrbi), pruritus
manje često	angioedem, generalizirani osip, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, noćna znojenja, alopecija, akne, suha koža, pigmentacija noktiju
rijetko	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboroični dermatitis, kožne lezije, kseroderma
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	mialgija, osteonekroza, mišićni spazmi, mišićna slabost, artralgiya, bol u ekstremitetima, osteoporoza, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi
rijetko	mišićno-koštana ukočenost, artritis, ukočenost zglobova

<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
manje često	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, nefrolitijaza, povišen kreatinin u krvi, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, nokturija, polakizurija
rijetko	snižen bubrežni klirens kreatinina
rijetko	kristalna nefropatija [§]
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	astenija, umor
manje često	pireksija, bol u prsištu, periferni edem, malaksalost, osjećaj vrućine, iritabilnost, bol
rijetko	zimica, nenormalno osjećanje, kseroza

[§] Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet. Prema smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka (2. revizija, rujan 2009.), učestalost ove nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je primjenom „trojnog pravila“ (razmjera).

Nuspojave zabilježene s darunavirom/kobicistatom u odraslih bolesnika

Klasifikacija organskih sustava prema MEDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
često	preosjetljivost (na lijek)
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	anoreksija, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nenormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
vrlo često	Glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljevi, mučnina
često	povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija, povišeni enzimi pankreasa
manje često	akutni pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišeni jetreni enzimi
manje često	hepatitis*, citolitički hepatitis*

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
vrlo često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni, pruritički osip, generalizirani osip i alergijski dermatitis)
često	angioedem, pruritus, urtikarija
rijetko	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima*, Stevens-Johnsonov sindrom*
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
često	mijalgija
manje često	osteonekroza*
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
rijetko	kristalna nefropatija*§
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	ginekomastija*
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	umor
manje često	Astenija
<i>Pretrage</i>	
često	povišen kreatinin u krvi

* ove nuspojave nisu prijavljene tijekom iskustva iz kliničkih ispitivanja s darunavirom/kobicistatom ali su zabilježene tijekom liječenja s darunavirom/ritonaviro, te se također mogu očekivati s darunavirom/kobicistatom.

§ Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet. Prema smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka (2. revizija, rujan 2009.), učestalost ove nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je primjenom „trojnog pravila“ (razmjera).

Opis odabranih nuspojava

Osip

U kliničkim ispitivanjima osip je bio uglavnom blag do umjeren, a često se javljao unutar prva četiri tjedna liječenja i nestao je s nastavkom doziranja. U slučajevima teške kožne reakcije vidjeti upozorenje u dijelu 4.4. U ispitivanju s jednom skupinom u kojem je darunavir od 800 mg jedanput na dan ispitivan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan i drugim antretrovirusnim lijekovima 2,2% bolesnika prekinulo je liječenje radi osipa.

Tijekom kliničkog razvojnog programa raltegravira, u prethodno liječenih bolesnika, opažen je osip, koji je, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, češće opažen s režimima primjene koji sadrže lijek PREZISTA/ritonavir + raltegravir u usporedbi na režime koji su sadržavali samo lijek PREZISTA/ritonavir bez raltegravira ili raltegravir bez lijeka PREZISTA/ritonavir. Osip koji je prema mišljenju ispitivača bio povezan s lijekom, pojavio se u sličnim stopama. Stope osipa prilagođene izloženosti (svih uzroka) bile su 10,9; 4,2 odnosno 3,8 na 100 bolesnik-godina, a za osip povezan s lijekom bile su 2,4; 1,1 odnosno 2,3 na 100 bolesnik-godina. Osipi opaženi u kliničkim ispitivanjima bili su blage do umjerene težine i i nisu rezultirali prekidom terapije (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Mišićno-koštani poremećaji

Povišeni CPK, mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza bili su prijavljeni uz primjenu inhibitora proteaze, osobito u kombinaciji s NRTI.

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost ovog nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (KART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje u bolesnika s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom koji primaju antiretrovirusne inhibitore proteaze (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti lijeka PREZISTA u kombinaciji s ritonavirovom u pedijatrijskih bolesnika temelji se na 48-tjednoj analizi podataka o sigurnosti dobivenim u tri ispitivanja faze II. U nastavku je navedena populacija bolesnika koja je bila procijenjena (vidjeti dio 5.1):

- 80 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina i težine najmanje 20 kg, prethodno liječenih ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali tablete lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 21 pedijatrijski bolesnik u dobi od 3 do < 6 godina i težine od 10 kg do < 20 kg (16 ispitanika imalo je od 15 kg do < 20 kg), prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali PREZISTA oralnu suspenziju s niskom dozom ritonavira dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 12 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina i težine najmanje 40 kg, koji nisu prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali tablete lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Općenito, sigurnosni profil primjene u ovih pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom opaženom u odrasloj populaciji.

Sigurnost lijeka PREZISTA u kombinaciji s kobicistatom u pedijatrijskih bolesnika ocjenjivala se u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg u sklopu kliničkog ispitivanja GS-US-216-0128 (prethodno liječeni, virološki suprimirani bolesnici, N=7). Analizom podataka o sigurnosti iz ovog ispitivanja provedenog u adolescentnih ispitanika nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi u odnosu na poznat sigurnosni profil darunavira i kobicistata u odraslih ispitanika.

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Od 1968 prethodno liječenih bolesnika, a primali su lijek PREZISTA primijenjen istodobno s ritonavirovom od 600/100 mg dva puta na dan, 236 bolesnika bilo je istodobno inficirano hepatitisom B ili C. Bolesnici s takvom koinfekcijom češće su imali povišene početne jetrene transaminaze i one neposredno uzrokovane liječenjem nego bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Iskustvo akutnog predoziranja kod ljudi lijekom PREZISTA primijenjenim istodobno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira je ograničeno. Jednokratne doze do 3200 mg darunavira u obliku oralne

otopine same i do 1600 mg darunavira u obliku tableta u kombinaciji s ritonavinom primjenjivale su se zdravim dobrovoljcima bez neželjenih simptomatskih učinaka.

Ne postoji poseban antidot za predoziranje lijekom PREZISTA. Liječenje predoziranja lijekom PREZISTA sastoji se od općenitih potpornih mjera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika. S obzirom da darunavir ima visoki afinitet vezanja na proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza bila korisna pri značajnijem uklanjanju djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE10.

Mehanizam djelovanja

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (K_D od $4.5 \times 10^{-12}M$). On selektivno inhibira cijepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u stanicama inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1 te laboratorijskih sojeva HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-stanica, humanim mononuklearnim stanicama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagima s medijanom vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog panela HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) i skupine O primarno izolata s EC_{50} vrijednostima u rasponu od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrijednosti EC_{50} prilično su ispod 50% raspona koncentracija stanične toksičnosti od 87 μM do > 100 μM .

Rezistencija

In vitro selekcija virusa rezistentnog na darunavir iz divljeg tipa HIV-1 bila je dugotrajna (> 3 godine). Odabrani virusi nisu mogli rasti u prisutnosti darunavira u koncentracijama iznad 400 nM. Virusi odabrani u tim uvjetima, koji su pokazivali smanjenu osjetljivost na darunavir, (raspon: 23–50 puta) pohranili su 2 do 4 aminokiselinskih supstitucija u genu proteaze. Smanjena osjetljivost virusa koji nastaju na darunavir u pokusu selekcije ne može se objasniti nastankom tih mutacija proteaza.

Podaci kliničkog ispitivanja provedenog među bolesnicima prethodno liječenih ART-om (ispitivanje *TITAN* i objedinjena analiza ispitivanja *POWER* 1, 2 i 3 te *DUET* 1 i 2) pokazali su da je virološki odgovor na lijek PREZISTA primjenjen istodobno s niskom dozom ritonavira bio smanjen kada su na početku ispitivanja bile prisutne ili su se razvile tijekom liječenja 3 ili više mutacija, povezane s rezistencijom na darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V i L89V).

Povišenje početne promjene vrijednosti (PV) EC_{50} darunavira bilo je povezano sa smanjenim virološkim odgovorom. Kao kliničke granice identificirani su 10-struko i 40-struko povećanje. Izolati s početnim $PV \leq 10$ puta su osjetljivi; izolati s $PV > 10$ puta do 40 puta imaju smanjenu osjetljivost; izolati s $PV > 40$ puta su rezistentni (vidjeti Kliničke rezultate).

Izolirani virusi u bolesnika na lijeku PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u kojih je došlo virološkog neuspjeha zbog ponovnog porasta virusa u krvi, bili su osjetljivi na tipranavir na početku liječenja u velikoj većini su slučajeva ostali osjetljivi na tipranavir i nakon liječenja.

Najniže stope razvoja rezistentnog HIV virusa opažene su u bolesnika prethodno neliječenih ART-om i koji su prvi put liječeni darunavir u kombinaciji s drugim ART-om.

Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaze i gubitak osjetljivosti na IP kod viroloških neuspjeha na ishodu ispitivanja *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS 192. tjedan	ODIN 48. tjedan		TITAN 48. tjedan
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=298
Ukupni broj viroloških neuspjeha, n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Povratak na početno stanje	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ispitanici u kojih nikada nije bilo supresije	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i sparni genotip na početku/na kraju liječenja, koji su razvili mutacije na ishodu ispitivanja, n/N				
Primarne (velike) IP mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
IP RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i odgovarajući fenotip na početku/na kraju liječenja koji pokazuju gubitak osjetljivosti na IP na ishodu u usporedbi s onim na početku liječenja, n/N				
Inhibitori proteaze (IP)				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ne-VF cenzoriran algoritam na temelju HIV-1 RNK < 50 kopija/ml, osim za ispitivanje *TITAN* (HIV-1 RNK < 400 kopija/ml)

^b IAS-USA liste

Niske stope razvijanja rezistentnog HIV-1 virusa bile su uočene u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ART-om i koji su liječeni prvi put s darunavirom/kobicistatom jedanput na dan u kombinaciji s drugim ART, i u bolesnika koji su prethodno liječeni ART-om bez mutacija povezanih s rezistencijom (RAM) na darunavir koji primaju darunavir/kobicistat u kombinaciji s drugim ART. Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaza i rezistenciju na IP u virološkom neuspjehu na ishodu ispitivanja GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 48. tjedan	
	Prethodno nisu liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N=295	Prethodno liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N=18
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i podaci o genotipu koji je razvio mutacije na ishodu ispitivanja, n/N		
Primarne (velike) IP mutacije	0/8	1/7
IP RAM	2/8	1/7
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i podaci o fenotipu koji pokazuju rezistenciju na IP na ishodu ispitivanja, n/N		
HIV IP		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7

saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- ^a Virološki neuspjeh definiran je kao: nikad suprimiran: potvrđena HIV-1 RNK < 1 log₁₀ smanjenje u odnosu na početnu vrijednost i ≥ 50 kopija/ml u 8.tjednu; povratak: HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nakon čega slijedi potvrđena HIV-1 RNK do ≥ 400 kopija/ml ili potvrđeni > 1 log₁₀ HIV-1 RNK porast u odnosu na najnižu točku (*od engl.nadir*); prekid liječenja sa HIV-1 RNK ≥ 400 kopija/ml pri zadnjoj posjeti
- ^b IAS-USA liste
- ^c U GS-US216-130 fenotip na početku nije bio dostupan

Križna rezistencija

PV darunavira bila je manja od 10 puta za 90% od 3309 kliničkih izolata rezistentnih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir i/ili tipranavir pokazujući da virusi rezistentni na većinu IP-a ostaju osjetljivi na darunavir.

Kod viroloških neuspjeha u kliničkom ispitivanju *ARTEMIS* nije uočena križna rezistencija s drugim IP.

Kod viroloških neuspjeha u ispitivanju GS-US-216-130 nije uočena križna rezistencija s drugim HIV IP.

Klinički rezultati

Učinak farmakokinetičkog pojačivača kobicistata na darunavir bio je procijenjen u ispitivanju faze I u zdravih dobrovoljaca kojima je darunavir od 800 mg bio primijenjen bilo s kobicistatom od 150 mg ili ritonavirovom od 100 mg jedanput na dan. Farmakokinetički parametri darunavira pojačanog s kobicistatom u stanju dinamičke ravnoteže bili su usporedivi s ritonavirovom. Za informacije o kobicistatu, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Odrasli bolesnici

Djelotvornost darunavira od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 150 mg kobicistata jedanput na dan u bolesnika prethodno neliječenih ART-om i u bolesnika prethodno liječenih ART-om

GS-US-216-130 je otvoreno ispitivanje ispitivanje faze III s jednom skupinom, koje je procijenilo farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost darunavira s kobicistatom u 313 HIVom-1 inficiranih odraslih bolesnika (295 prethodno neliječenih i 18 prethodno liječenih). Ovi bolesnici su primali darunavir 800 mg jedanput na dan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan s osnovnim liječenjem koje je uključilo 2 aktivna NRTI-ja po izboru ispitivača.

Bolesnici inficirani s HIVom-1 koji u bili pogodni za ovo ispitivanje na probiru su imali genotip koji nije pokazivao RAM za darunavir i koncentracije HIV-1 RNK u plazmi ≥ 1000 kopija/ml. Tablica ispod pokazuje podatke djelotvornosti iz analize nakon 48 tjedana iz ispitivanja GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>	Prethodno ne liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan+ OOR N=295	Prethodno liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N=18	Svi ispitanici darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N=313
HIV-1 RNK < 50 kopija/mla	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Srednja vrijednost promjene HIV-1 RNK log u odnosu na početnu (log ₁₀ kopija/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početnih	+174	+102	+170

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja

Djelotvornost lijeka PREZISTA od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira jedanput na dan u bolesnika prethodno neliječenih ART-om

Dokaz djelotvornosti lijeka PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan temelji se na analizi podataka dobivenih nakon 192 tjedna randomiziranog, kontroliranog, otvorenog ispitivanja faze III pod nazivom ARTEMIS, provedenog u bolesnika inficiranih virusom HIV-1, prethodno neliječenih ART-om, u kojem se uspoređivao lijek PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan s lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (primjenjena u režimu dva puta na dan ili jedanput na dan). U obje skupine primijenjen je točno određeni osnovni režim koji se sastojao od tenofoviridizoproksilfumarata 300 mg jedanput na dan i emtricitabina 200 mg jedanput na dan.

U tablici ispod prikazani su analizirani podaci djelotvornosti nakon 48 i 96 tjedana iz ispitivanja ARTEMIS:

ARTEMIS						
	48. tjedana			96. tjedana ^b		
<i>Ishodi</i>	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan n=346	Razlika liječenja (95% CI razlike)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan n=346	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml Svi bolesnici	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
S početnom HIV-RNK < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
S početnom HIV-RNK ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
S početnim brojem CD4+ stanica < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
S početnim brojem CD4+ stanica ≥ 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
medijan promjene broja CD4+ stanica od početne vrijednosti (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Podaci temeljeni na analizama u 48. tjednu.

^b Podaci temeljeni na analizama u 96. tjednu.

^c Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^d Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora.

^e Bolesnik koji nije završio ispitivanje ubilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s plazmatskom razinom HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nije inferioran liječenju lijekom PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s dozom PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan u ITT (engl. Intent-To-Treat) i OP (engl. On Protocol) populacijama. Ti su rezultati potvrđeni analizom podataka u 96. tjednu liječenja u ispitivanju ARTEMIS. Ti su podaci održani do 192. tjedna liječenja u ispitivanju ARTEMIS.

Djelotvornost lijeka PREZISTA od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira jedanput na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om

ODIN je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III u kojem se PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan naspram lijeka PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om inficirani virusom HIV-1, a na probiru pri uključivanju u ispitivanje testiranje genotipa u tih bolesnika nije pokazalo mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), dok je probir HIV-1 RNK u plazmi bio > 1000 kopija/ml. Analiza djelotvornosti temeljila se na liječenju od 48 tjedana (vidjeti sljedeću tablicu). U obje skupine primijenjen je optimizirani osnovni režim (OOR) od ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Ishodi	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan + OOR n=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan + OOR n=296	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/mla	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
S početnom HIV-1 RNK (kopija/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)
S početnim brojem CD4+ stanica (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
S podtipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Drugoc	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora.

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

^d Razlika srednjih vrijednosti.

^e Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja.

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s razinom u plazmi HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nije inferioran uz liječenje lijekom PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s dozom lijeka PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan u ITT i OP populacijama.

Među bolesnicima prethodno liječenim ART-om, PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan ne smije se primjenjivati u bolesnika s jednom ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) ili s HIV-1 RNK $\geq 100 000$ kopija/ml ili brojem CD4+ stanica < 100 stanica x 10⁶/l (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Za bolesnike s podtipovima HIV-1, osim podtipa B, dostupni su ograničeni podaci.

Pedijatrijski bolesnici

Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om u dobi od 12 godina do < 18 godina i težine najmanje 40 kg

DIONE je otvoreno ispitivanje faze II koje je procijenilo farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost lijeka PREZISTA s niskom dozom ritonavira u 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni ART-om, u dobi od 12 godina do < 18 godina i težine najmanje 40 kg. Ovi bolesnici su primili lijekove PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan u kombinaciji s drugim

antiretrovirusnim lijekovima. Virološki odgovor bio je definiran kao sniženje HIV-1 RNK virusnog opterećenja u plazmi od najmanje 1,0 log₁₀ naspram početnih vrijednosti.

DIONE	
Ishodi u 48. tjednu	PREZISTA/ritonavir n=12
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	83,3% (10)
Postotak promjene CD4+ od početne vrijednosti ^b	14
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni ^b	221
≥ 1.0 log ₁₀ sniženje virusnog opterećenja plazme naspram početnih vrijednosti	100%

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

U otvorenom ispitivanju faze II/III (GS-US-216-0128) ocjenjivale su se djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika darunavira od 800 mg u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg (u obliku zasebnih tableta) i najmanje 2 NRTI-ja u 7 prethodno liječenih, virološki suprimiranih adolescenata s HIV-1 infekcijom koji su težili najmanje 40 kg. Bolesnici su prethodno primali stabilan antiretrovirusni režim (tijekom najmanje 3 mjeseca), koji se sastojao od darunavira primijenjenog s ritonavinom i 2 NRTI-ja. Zatim su prešli s ritonavira na kobicistat u dozi od 150 mg jedanput na dan te nastavili primjenjivati darunavir (N=7) i 2 NRTI-ja.

Virološki ishodi u 48. tjednu u virološki suprimiranih adolescenata koji su prethodno primali ART	
GS-US-216-0128	
Ishodi u 48. tjednu	Darunavir/kobicistat + najmanje 2 NRTI-ja (N=7)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml prema <i>snapshot</i> algoritmu američke Uprave za hranu i lijekove	85,7% (6)
Medijan promjene postotka CD4+ stanica od početne vrijednosti ^a	-6,1%
Medijan promjene broja CD4+ stanica od početne vrijednosti ^a	-342 stanice/mm ³

^a Nije provedena imputacija (opaženi podaci).

Rezultate dodatnih kliničkih ispitivanja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika prethodno liječenih ART-om, vidjeti u Sažetku opisa svojstava lijeka za PREZISTA 75 mg, 150 mg ili 600 mg tablete i 100 mg/ml oralnu suspenziju.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

U kliničkom ispitivanju s 36 trudnice (po 18 u svakoj skupini), procijenjena je terapija darunavir/ritonavir (600/100 mg dva puta na dan ili 800/100 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja tijekom drugog i trećeg trimestra, te postpartalno. Virološki odgovor je očuvan tijekom trajanja ispitivanja u obje skupine. Prijenos bolesti s majke na dijete nije zabilježen u novorođenčadi 31 ispitanice, koje su ostale na antiretrovirusnoj terapiji tijekom poroda. Nisu zabilježeni novi klinički značajni sigurnosni podaci u usporedbi s poznatim sigurnosnim profilom darunavira/ritonavira u HIV-1 inficiranih odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva darunavira primijenjenog istodobno s kobicistatom ili ritonavinom, ispitivana su kod zdravih odraslih dobrovoljaca i kod bolesnika inficiranih s HIV-1. Izloženost darunaviru bila je viša kod bolesnika inficiranih s HIV-1 nego kod zdravih ispitanika. Povišena izloženost darunaviru kod bolesnika inficiranih s HIV-1 u usporedbi sa zdravim ispitanicima može se objasniti višim koncentracijama α₁-kiselog glikoproteina (AAG, od engl. *α₁-acid glycoprotein*) kod

bolesnika inficiranih s HIV-1, što može rezultirati višim vezivanjem darunavira na AAG u plazmi i stoga višim koncentracijama u plazmi.

Darunavir se primarno metabolizira putem CYP3A. Kobicistat i ritonavir inhibiraju CYP3A te na taj način značajno povećavaju koncentracije darunavira u plazmi.

Za informacije o farmakokinetičkim svojstvima kobicistata, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Apsorpcija

Darunavir se apsorbirao brzo nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija darunavira u plazmi uz prisustvo niske doze ritonavira općenito se postiže unutar 2,5–4,0 sata.

Apsolutna peroralna bioraspoloživost jednokratne doze od 600 mg samog darunavira bila je približno 37% i porasla na približno 82% u prisutnosti ritonavira od 100 mg dva puta na dan. Ukupni učinak pospješivanja farmakokinetike ritonavijem bio je približno 14 puta veća sistemska izloženost darunaviru, kad se jednokratna doza od 600 mg darunavira dala peroralno u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta na dan (vidjeti dio 4.4).

Kada se uzima bez hrane, relativna bioraspoloživost darunavira u prisutnosti kobicistata ili niske doze ritonavira je niža u usporedbi s uzimanjem s hranom. Stoga se PREZISTA tablete moraju uzimati s kobicistatom ili ritonavijem te uz hranu. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru.

Distribucija

Darunavir se približno 95% veže na proteine plazme. Darunavir se primarno veže na α_1 -kiseloglikoprotein plazme.

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije samog darunavira bio je $88,1 \pm 59,0$ l (srednja vrijednost $\pm$ SD) i povećao se na $131 \pm 49,91$ (srednja vrijednost $\pm$ SD) u prisutnosti 100 mg ritonavira dva puta na dan.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja s humanim jetrenim mikrosomima pokazuju da darunavir primarno prolazi put oksidativnog metabolizma. Darunavir se ekstenzivno metabolira u jetrenom CYP sustavu, gotovo isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje ^{14}C -darunavir na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da većinu radioaktivnosti u plazmi nakon jednostruke doze od 400/100 mg darunavira s ritonavijem treba pripisati osnovnoj djelatnoj tvari. Ustanovljena su najmanje 3 oksidativna metabolita darunavira kod ljudi; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Eliminacija

Nakon doze od 400/100 mg ^{14}C -darunavira s ritonavijem, približno 79,5% i 13,9% primjenjene doze ^{14}C -darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći. 41,2% odnosno 7,7% primjenjene doze darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije darunavira bilo je približno 15 sati kad se kombinirao s ritonavijem.

Intravenski klirens samog darunavira (150 mg) i u prisutnosti niske doze ritonavira bio je 32,8 l/h, odnosno 5,9 l/h.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavijem uzetih dva puta na dan, kod 74 prethodno liječena pedijatrijska bolesnika u dobi 6 do 17 godina i težinom najmanje 20 kg, pokazala je da primjena lijeka PREZISTA/ritonavira s doziranjem ovisnim o tjelesnoj težini rezultira izloženosti darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju lijek PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviriom uzetih dva puta na dan, kod 14 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi 3 do < 6 godina s težinom najmanje 15 kg do < 20 kg, pokazala je da doziranje ovisno o tjelesnoj težini rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju lijek PREZISTA/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviriom uzetih jedanput na dan, kod 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni, u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, pokazala je da PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju lijek PREZISTA/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan. Stoga se isto doziranje od jedanput na dan može primijeniti kod adolescenata koji su prethodno liječeni u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, koji nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM)* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonaviriom uzetih jedanput na dan, kod 10 pedijatrijskih prethodno liječenih bolesnika, u dobi od 3 do < 6 godina i težine najmanje 14 kg do < 20 kg, pokazala je da je doziranje temeljeno na težini rezultiralo izloženošću darunaviru, sličnoj onoj postignutoj u odraslih koji su uzimali lijekove PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Dodatno, farmakokinetičko modeliranje i simulacija izloženosti darunaviru u pedijatrijskih bolesnika u rasponu dobi 3 do < 18 godina potvrdilo je izloženosti darunaviru kako je uočeno u kliničkim ispitivanjima, te je identificiralo režim doziranja za lijekove PREZISTA/ritonavir temeljen na težini jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike težine najmanje 15 kg koji prethodno nisu liječeni ART-om ili za prethodno liječene pedijatrijske bolesnike koji nemaju DRV-RAM* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira od 800 mg primijenjenog istodobno s kobicistatom od 150 mg u pedijatrijskih bolesnika ispitivala se u 7 adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg u sklopu ispitivanja GS-US-216-0128. Geometrijska srednja vrijednost izloženosti adolescenata (AUC_{τ}) bila je slična za darunavir, dok je za kobicistat bila 19% viša od izloženosti opažene u odraslih bolesnika koji su primali darunavir od 800 mg zajedno s kobicistatom od 150 mg u sklopu ispitivanja GS-US-216-0130. Opažena razlika u izloženosti kobicistatu nije se smatrala klinički značajnom.

	Odrasli u ispitivanju GS-US-216-0130, 24. tjedan (referentna skupina) ^a srednja vrijednost (%CV) GLSM	Adolescenti u ispitivanju GS-US-216-0128, 10. dan (ispitivana skupina) ^b srednja vrijednost (%CV) GLSM	Omjer GLSM-a (90% CI) (ispitivana/ referentna skupina)
N	60 ^c	7	
Farmakokinetički parametri za darunavir			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)

Farmakokinetički parametri za kobicistat			
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 Podaci za 24. tjedan prikupljeni u ispitanika podvrgnutih intenzivnom farmakokinetičkom ispitivanju koji su primali 800 mg darunavira i 150 mg kobicistata.

^b Podaci za 10. dan prikupljeni u ispitanika podvrgnutih intenzivnom farmakokinetičkom ispitivanju koji su primali 800 mg darunavira i 150 mg kobicistata.

^c N=59 za AUC_{tau} i C_{tau}.

^d Koncentracija prije primjene doze (0 sati) koristila se kao zamjena za koncentraciju nakon 24 sata za potrebe procjenjivanja vrijednosti AUC_{tau} i C_{tau} u ispitivanju GS-US-216-0128.

^e N=57 i N=5 za C_{tau} (GLSM) u ispitivanju GS-US-216-0130 odnosno ispitivanju GS-US-216-0128.

GLSM (engl. *geometric least-squares mean*), geometrijska srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata; CV (engl. *coefficient of variation*), koeficijent varijacije.

Starije osobe

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka kod HIV-om inficiranih bolesnika (n=12, dob ≥ 65) pokazala je da farmakokinetika darunavira nije bitno različita u rasponu dobi (18 do 75 godina) (vidjeti dio 4.4). Međutim, za bolesnike iznad dobi od 65 godina bili su dostupni samo ograničeni podaci.

Spol

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je neznatno višu izloženost darunaviru (16,8%) kod HIV-om inficiranih žena u usporedbi s muškarcima. Ta razlika nije klinički značajna.

Oštećenje bubrega

Rezultati ispitivanja masene ravnoteže s ¹⁴C-darunavirom s ritonavirovom pokazali su da se približno 7,7% primijenjene doze darunavira izluči u mokraći u nepromijenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem bubrega, analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je da kod bolesnika inficiranih HIV-om s umjerenim oštećenjem bubrega nije bilo značajnog utjecaja na farmakokinetiku darunavira (CrCl između 30–60 ml/min, n=20) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje jetre

Darunavir se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanjima primjene višestrukih doza lijeka PREZISTA primjenjenog istodobno s ritonavirovom (600/100 mg) dva puta na dan, pokazalo se da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi kod ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A, n=8) i umjerenim (Child-Pugh stadij B, n=8) oštećenjem jetre usporediva s onom kod zdravih ispitanika. Unatoč tome, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (Child-Pugh stadij A) i 100% (Child-Pugh stadij B) više. Klinički značaj ovog povišenja nije poznat, stoga se PREZISTA mora primjenjivati s oprezom. Učinak teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Ukupna izloženost darunaviru i ritonaviru nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dva puta na dan i darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dio antiretrovirusnog liječenja bila je općenito niža tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Ipak, farmakokinetički parametri nevezanog darunavira (tj. aktivnog), bili su manje sniženi tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem, zbog povišenja nevezane frakcije darunavira tijekom trudnoće u odnosu na postpartalno razdoblje.

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dva puta na dan, kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=12)^a	Treće tromjesečje trudnoće (n=12)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (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=10 za AUC_{12h}

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=17)	Treće tromjesečje trudnoće (n=15)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (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

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} bile su 28%, 26% odnosno 26% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} bile su 18%, 16% niže, odnosno 2% više, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput dnevno tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 33%, 31% odnosno 30% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 29%, 32% odnosno 50% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

Liječenje darunavirom/kobicistatom od 800/150 mg primijenjenog jedanput na dan tijekom trudnoće rezultira niskom izloženosti darunaviru. U žena koje uzimaju darunavir/kobicistat tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 49%, 56% odnosno 92% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 37%, 50% i 89% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Nevezana frakcija je bila također značajno snižena, uključujući oko 90%-tno smanjenje razina C_{min} . Glavni uzrok ovih niskih izloženosti je znatno smanjenje izloženosti kobicistatu što je posljedica indukcije enzima povezane s trudnoćom (vidjeti niže).

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/kobicistata 800/150 mg jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima, tijekom drugog tromjesečja trudnoće, trećeg tromjesečja trudnoće i u postpartalnom razdoblju			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=7)	Treće tromjesečje trudnoće (n=6)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2,199
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

Izloženost kobicistatu je bila niža tijekom trudnoće, što potencijalno dovodi do suboptimalnog pojačanja darunavira. Tijekom drugog tromjesečja trudnoće, C_{max} , AUC_{24h} , i C_{min} kobicistata bile su 50%, 63% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće C_{max} , AUC_{24h} , i C_{min} kobicistata bile su 27%, 49% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su toksikološka ispitivanja na životinjama, pri izloženostima do razina kliničke izloženosti sa samim darunavirom, na miševima, štakorima i psima, a u kombinaciji s ritonavirovom na štakorima i psima.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod miševa, štakora i pasa, postojali su samo ograničeni učinci na liječenje darunavirom. Kod glodavaca, ciljni organi su bili hematopoetski sustav, sustav koagulacije krvi, jetra i štitnjača. Primijećeno je varijabilno, ali ograničeno smanjenje parametara koji se odnose na eritrocite, zajedno s povećanjima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Primjećene su promjene na jetri (hipertrofija hepatocita, vakuolizacija, povišeni enzimi jetre) i štitnjači (hipertrofija folikula). Kod štakora, kombinacija darunavira s ritonavirovom dovela je do malog povećanja učinka na parametre eritrocita, jetru i štitnjaču, te povećane incidencije fibroznih ožiljaka u pankreasu (samo kod mužjaka štakora) u usporedbi s liječenjem sa samim darunavirom. Kod pasa nije nađena veća toksičnost ciljnih organa pri izloženostima jednakim kliničkoj izloženosti pri preporučenoj dozi.

U provedenom istraživanju na štakorima, broj žutih tijela i implantacija bio je smanjen uz prisustvo maternalne toksičnosti. S druge strane, nije bilo učinka na parenje ili plodnost s liječenjem darunavirom do 1000 mg/kg/dan i razina izloženosti ispod onih ($AUC - 0,5$ puta) klinički preporučenih doza za ljude. Pri istim razinama doza, nije bilo teratogenosti s liječenjem darunavirom kod štakora i kunića, a niti kod miševa uz liječenje kombinacijom s ritonavirovom. Razine izloženosti su bile niže od onih s klinički preporučenom dozom za ljude. U procjeni prenatalnog i postnatalnog razvoja kod štakora, darunavir sa ili bez ritonavira, uzrokovao je prolazno smanjenje dobivanja tjelesne težine kod mladunčadi do prestanka laktacije, a također je došlo do nešto odgođenog otvaranja očiju i ušiju. Darunavir u kombinaciji s ritonavirovom je uzrokovao smanjenje broja mladunčadi koja je pokazala odgovor na iznenadni podražaj 15. dana laktacije, a i smanjeno preživljavanje mladunčadi tijekom laktacije. Ti učinci mogu biti sekundarni na izloženost mladunčadi djelatnoj tvari putem mlijeka i/ili materinske toksičnosti. Djelovanja darunavira primijenjenog samog ili u kombinaciji s ritonavirovom na funkcije nakon prestanka laktacije nije bilo. Kod mladih štakora koji su primali darunavir do 23-26 dana života, primijećen je povećani mortalitet s konvulzijama u nekih životinja. Izloženost u plazmi, jetri i mozgu, bila je značajno viša nego kod odraslih štakora, nakon usporedivih doza u mg/kg između 5. i 11. dana starosti. Nakon 23. dana života izloženost je usporediva s onom u odraslih štakora. Izloženost je vjerojatno povećana barem djelomično i zbog nerazvijenih enzima koji metaboliziraju lijek kod mladih životinja. Nije bila zabilježena smrtnost uslijed liječenja mladih štakora pri dozi od 1000 mg/kg darunavira (jednokratna doza) na 26. dan starosti ili pri dozama od 500 mg/kg (ponovljene doze) od 23. do 50. dana starosti. Profili izloženosti i toksičnosti bili su usporedivi s onim opaženim kod odraslih štakora.

S obzirom na nesigurnost vezanu uz poznavanje brzine razvoja ljudske krvno-moždane barijere i jetrenih enzima, PREZISTA s niskom dozom ritonavira ne smije se primjenjivati pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 3 godine starosti.

Karcinogeni potencijal darunavira procjenjivao se tijekom 104 tjedna, peroralnom primjenom darunavira kod miševa i štakora. Dnevne doze od 150, 450 i 1000 mg/kg bile su primijenjene miševima te doze od 50, 150 i 500 mg/kg bile su primijenjene štakorima. S dozom povezana povišenja incidencije hepatocelularnog adenoma i karcinoma bilo je opaženo kod mužjaka i ženki obje vrste. Folikularni stanični adenom štitnjače zabilježen je kod muških štakora. Primjena darunavira nije uzrokovala statistički značajno povišenje incidencije bilo koje druge benigne ili maligne neoplazme kod miševa i štakora. Smatra se da su opaženi hepatocelularni tumori i tumori štitnjače kod glodavaca

od ograničenog značaja za ljude. Ponovljena primjena darunavira štakorima uzrokovala je indukciju mikrosomalnih enzima jetre te povećanu eliminaciju hormona štitnjače, što je kod štakora predispozicija za razvoj neoplazmi štitnjače, ali ne i kod ljudi. Pri najvišim ispitivanim dozama, sistemske izloženosti darunaviru (temeljene na AUC), bila je veća između 0,4 i 0,7 puta (kod miševa) te 0,7 i 1 puta (kod štakora), u odnosu na opaženu izloženost kod ljudi pri preporučenom terapijskim dozama.

Nakon 2 godine primjene darunavira pri izloženostima koja je jednaka ili ispod izloženosti kod ljudi, primijećene su promjene na bubrezima kod miševa (nfroza) i štakora (kronična progresivna nefropatija).

Darunavir nije bio mutagen ili genotoksičan u setu *in vitro* i *in vivo* testova uključujući reverznu bakterijsku mutaciju (Ames), kromosomsku aberaciju u ljudskim limfocitima te *in vivo* mikroneukleusni test kod miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

PREZISTA 400 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
boja sunset yellow FCF (E110)

PREZISTA 800 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat
hipromeloza

Film ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PREZISTA 400 mg filmom obložene tablete

Neprozirna, bijela, plastična bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) od 160 ml, sadrži 60 tableta i zatvorena je sigurnosnim polipropilenskim (PP) zatvaračem za djecu.
Veličina pakiranja: jedna bočica.

PREZISTA 800 mg filmom obložene tablete

Neprozirna, bijela, plastična bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) od 75 ml, sadrži 30 tableta i zatvorena je sigurnosnim polipropilenskim (PP) zatvaračem za djecu.
Veličina pakiranja s jednom ili tri bočice u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PREZISTA 400 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/380/007 - 30 filmom obloženih tableta

EU/1/06/380/008 - 90 filmom obloženih tableta (3 x 30)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. veljače 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. rujna 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

PREZISTA oralna suspenzija

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

PREZISTA tablete

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ORALNU SUSPENZIJU****1. NAZIV LIJEKA**

PREZISTA 100 mg/ml oralna suspenzija
darunavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml suspenzije sadrži 100 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev metilparahidroksibenzoat (E219).
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

oralna suspenzija
200 ml bočica
U pakiranju je priložena dozirna pipeta od 6 ml s odmjernim oznakama svakih 0,2 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta
Prije primjene snažno protresite bočicu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Ne izlagati prekomjernoj toplini.

Čuvati u originalnom spremniku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/380/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

prezista 100 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU ZA ORALNU SUSPENZIJU

1. NAZIV LIJEKA

PREZISTA 100 mg/ml oralna suspenzija
darunavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml suspenzije sadrži 100 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev metilparahidroksibenzoat (E219).
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

oralna suspenzija
200 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta
Prije primjene snažno protresite bočicu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Ne izlagati prekomjernoj toplini.
Čuvati u originalnom spremniku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/06/380/006

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA / NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

PREZISTA 75 mg filmom obložene tablete
darunavir

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

480 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/380/005

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

prezista 75 mg (*odnosi se samo na vanjsko pakiranje*)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA / NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

PREZISTA 150 mg filmom obložene tablete
darunavir

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

240 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/380/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

prezista 150 mg (*odnosi se samo na vanjsko pakiranje*)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA / NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

PREZISTA 400 mg filmom obložene tablete
darunavir

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži boju sunset yellow FCF (E110).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/380/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

prezista 400 mg (*odnosi se samo na vanjsko pakiranje*)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA / NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

PREZISTA 600 mg filmom obložene tablete
darunavir

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži boju sunset yellow FCF (E110).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/380/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

prezista 600 mg (*odnosi se samo na vanjsko pakiranje*)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA / NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

PREZISTA 800 mg filmom obložene tablete
darunavir

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta (3 bočice od kojih svaka sadrži 30 tableta)
Bočice nisu namijenjene za pojedinačnu distribuciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/380/007 - 30 filmom obloženih tableta
EU/1/06/380/008 - 90 filmom obloženih tableta (3 x 30)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

prezista 800 mg (*odnosi se samo na vanjsko pakiranje*)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

PREZISTA 100 mg/ml oralna suspenzija darunavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PREZISTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA
3. Kako uzimati lijek PREZISTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek PREZISTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PREZISTA i za što se koristi

Što je PREZISTA?

PREZISTA sadrži djelatnu tvar darunavir. PREZISTA je antiretrovirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pripada skupini lijekova nazvanih inhibitori proteaze. PREZISTA djeluje tako da smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane za HIV infekciju.

Za što se koristi?

PREZISTA se koristi za liječenje odraslih zaraženih HIV-om kao i djece koja su zaražena HIV-om u dobi od 3 godine i starije, tjelesne težine najmanje 15 kilograma (vidjeti dio **Kako uzimati lijek PREZISTA**).

PREZISTA se mora uzimati u kombinaciji s niskom dozom kobicistata ili ritonavira i drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA

Nemojte uzimati lijek PREZISTA

- ako ste **alergični** na darunavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na kobicistat ili ritonavir.
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre. Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>astemizol</i> ili <i>terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije
<i>triazolam</i> i <i>oralni</i> (uzima se kroz usta) <i>midazolam</i>	pomaže Vam spavati i/ili ublažava tjeskobu
<i>cisaprid</i>	liječenje nekih stanja želuca
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubregom i/ili jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ili <i>sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> kao što su <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> i <i>metilergonovin</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. abnormalni otkucaji srca
<i>lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> i <i>lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
kombinirani lijek <i>lopinavir/ritonavir</i>	ovaj lijek protiv HIV-a pripada istoj skupini kao i PREZISTA
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>alfuzozin</i>	liječenje povećanja prostate
<i>sildenafil</i>	liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku
<i>tikagrelor</i>	pomaže sprječavanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>naloksegol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA s pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek PREZISTA.

PREZISTA neće izliječiti infekciju HIV-om.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA i dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA mogu razviti kožni osip. Rijetko, ovaj osip može postati težak ili potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku kad god dobijete osip.

U bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) se mogu javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

Objasnite liječniku svoje stanje PRIJE i TIJEKOM liječenja

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati lijek PREZISTA.
- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. PREZISTA može povišiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi

nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koje omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.

- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primjetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. PREZISTA može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kostiju krvlju). Duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, korištenje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase, između ostalog, mogu biti neki od mnogih faktora rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Stariji

PREZISTA je primjenjivana samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da s liječnikom razmotrite smijete li uzimati lijek PREZISTA.

Djeca

PREZISTA nije namijenjena za primjenu kod djece mlađe od 3 godine ili tjelesne težine manje od 15 kilograma.

Drugi lijekovi i PREZISTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom PREZISTA. Navedeni su gore pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova**“.

U većini slučajeva PREZISTA se može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini [npr. NRTI (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), NNRTI (ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), antagonisti receptora CCR5 i IF (inhibitori fuzije)]. PREZISTA s kobicistatom ili ritonavinom nije bila ispitana sa svim IP (inhibitori proteaze) i ne smije se uzimati s drugim IP HIV-a. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka PREZISTA mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *fenobarbital, fenitoin* (sprečavaju epileptičke napadaje)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (HIV infekcija)
- *rifapentin, rifabutin* (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- *sakvinavir* (HIV infekcija).

Ako uzimate lijek PREZISTA to može utjecati na učinke drugih lijekova i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolest srca), jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.

- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuje zgrušavanje krvi), jer terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmjenjene.
- *etinilestradiol/drospirenon*. PREZISTA može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonska nadomjesna terapija, jer im PREZISTA može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeca, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za snižavanje razina kolesterola). Može biti povećan rizik oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava), s obzirom na mogućnost pojačanog terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti alternativni lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (lijek za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili srčanog i plućnog poremećaja koji se naziva plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage i postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka PREZISTA kada se primjenjuju u kombinaciji. Upozorite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (snažan lijek protiv bolova kratkotrajnog djelovanja, koji se primjenjuje u obliku injekcije kod operacija)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). Vorikonazol se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *metadon* (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- *karbamazepin, klonazepam* (za sprečavanje epileptičkih napadaja ili za liječenje određenih vrsta neurološke boli)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice)
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* kada se koristi u obliku injekcije, *zolpidem* (sedativi)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za liječenje psihijatrijskih stanja)
- *metformin* (za liječenje šećerne bolesti tipa 2).

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

PREZISTA s hranom i pićem

Vidjeti dio 3 „Kako uzimati lijek PREZISTA“.

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s ritonavinom osim ako to liječnik posebno ne odredi. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s kobicistatom.

Žene koje primaju lijek PREZISTA ne smiju dojit zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka PREZISTA, nemojte upravljati strojevima i ne vozite.

PREZISTA oralna suspenzija sadrži natrijev metilparahidroksibenzoat. Ovaj sastojak može uzrokovati alergijske reakcije (ponekad odgođene).

PREZISTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek PREZISTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Čak i ako se osjećate bolje, ne prekidajte uzimati lijek PREZISTA i kobicistat ili ritonavir bez da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Nakon što je terapija započela, dozu ili oblik doziranja lijeka ne smijete mijenjati a terapija se ne smije prekinuti bez da Vam je to savjetovao liječnik.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više, težine najmanje 15 kilograma koja prethodno nisu uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu koja se uzima jedanput na dan na temelju težine i dobi djeteta (vidjeti tablicu ispod). Ova doza ne smije prekoračiti preporučenu dozu za odrasle, što je 800 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.

Liječnik će Vas informirati koliko PREZISTA oralne suspenzije i koliko kobicistata (tableta) ili ritonavira (kapsula, tableta ili otopine) dijete mora uzeti.

Težina	Jedna doza lijeka PREZISTA je	Jedna doza ritonavira^a je	Jedna doza kobicistata je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama (6 mililitara)	100 miligrama (1,2 mililitra)	Ne uzimati
između 30 and 40 kilograma	675 miligrama (6,8 mililitara)	100 miligrama (1,2 mililitra)	Ne uzimati
više od 40 kilograma	800 miligrama (8 mililitara)	100 miligrama (1,2 mililitra)	150 miligramab

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

^b dijete mora imati 12 ili više godina

Dijete mora uzeti lijek PREZISTA svaki dan i uvijek u kombinaciji sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira i uz hranu. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez kobicistata ili

ritonavira i hrane. Unutar 30 minuta prije uzimanja lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira dijete mora pojesti obrok ili ušinu. Vrsta hrane nije važna.

Liječnik Vašeg djeteta odlučit će treba li dijete uzimati lijek PREZISTA u kombinaciji s kobicistatom ili ritonavirom.

Doza za djecu u dobi od 3 godine starosti i više, težine najmanje 15 kilograma koja su prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu na osnovi tjelesne težine i dobi djeteta (vidjeti tablicu ispod). Liječnik će odrediti je li za dijete prikladno doziranje od jedanput na dan ili dva puta na dan. Ova doza ne smije prijeći preporučenu dozu za odrasle, koja je 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan ili 800 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.

Liječnik će odrediti koliko PREZISTA oralne suspenzije i koliko kobicistata (tableta) ili ritonavira (kapsula, tableta ili otopine) dijete mora uzimati.

Doziranje dva puta na dan

Težina	Jedna doza lijeka PREZISTA je	Jedna doza ritonavira ^a je
između 15 i 30 kilograma	380 miligrama (3,8 mililitara)	50 miligrama (0,6 mililitara)
između 30 i 40 kilograma	460 miligrama (4,6 mililitara)	60 miligrama (0,8 mililitara)
više od 40 kilograma	600 miligrama (6 mililitara)	100 miligrama (1,2 mililitra)

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

Doziranje jedanput na dan

Težina	Jedna doza lijeka PREZISTA je	Jedna doza ritonavira ^a je	Jedna doza kobicistata je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama (6 mililitara)	100 miligrama (1,2 mililitra)	Ne uzimati
između 30 i 40 kilograma	675 miligrama (6,8 mililitara)	100 miligrama (1,2 mililitra)	Ne uzimati
više od 40 kilograma*	800 miligrama (8 mililitara)	100 miligrama (1,2 mililitra)	150 miligrama ^b

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

^b dijete mora imati 12 ili više godina

Upute za djecu

- Dijete uvijek mora uzimati lijek PREZISTA zajedno s kobicistatom ili ritonavirom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez kobicistata ili ritonavira.
- Dijete mora uzimati odgovarajuće doze lijeka PREZISTA i ritonavira dva puta na dan ili jedanput na dan odnosno odgovarajuće doze lijeka PREZISTA i kobicistata jedanput na dan. Ako je PREZISTA propisana dva puta na dan dijete mora uzeti jednu dozu ujutro, a jednu dozu navečer. Liječnik Vašeg djeteta će odrediti prikladni režim doziranja za Vaše dijete.
- Dijete mora uzimati lijek PREZISTA s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.

Doza za odrasle koji prije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Uobičajena doza lijeka PREZISTA je 800 miligrama jedanput na dan.

Lijek PREZISTA morate uzimati svaki dan i uvijek u kombinaciji sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira i s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez kobicistata ili ritonavira i hrane. Unutar 30 minuta prije uzimanja lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira morate pojesti obrok ili nešto prigrusti. Vrsta hrane nije važna. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA i kobicistat ili ritonavir bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Doza za odrasle koji su već prije uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Doza može biti:

- 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan.

ILI

- 800 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.

Molimo da se posavjetujete sa svojim liječnikom koja je doza za Vas odgovarajuća.

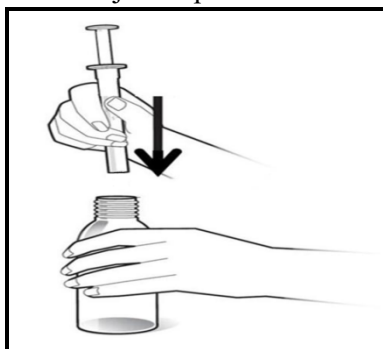
Upute za odrasle

- Lijek PREZISTA uvijek uzimajte zajedno s kobicistatom ili ritonavikom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez kobicistata ili ritonavira.
- Lijek PREZISTA uzimajte s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.

Upute za uporabu

Koristite dozirnu pipetu koja je priložena u pakiranju, kako biste točno izmjerili Vašu dozu:

1. Prije svake primjene dobro protresite bočicu.
2. Otvorite bočicu PREZISTA oralne suspenzije pritišćući čep prema dolje dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
3. Umetnite priloženu pipetu za oralno doziranje do kraja u bočicu.



4. Povlačite klip dok gornji rub tijela pipete ne dođe do linije koja označava dozu koju Vam je propisao liječnik.
5. Uzmite dozu lijeka PREZISTA. Stavite vrh pipete za oralno doziranje u usta. Pritisnite klip pipete prema ustima, a zatim progutajte.
6. Nakon uporabe, zatvorite bočicu čepom i čuvajte PREZISTA oralnu suspenziju prema uputama u dijelu 5, niže.
7. Nakon svake uporabe, izvucite klip iz tijela pipete, isperite oba dijela s vodom i pustite da se osuše na zraku.
8. Nakon sušenja, ponovno spojite dva dijela pipete za oralno doziranje i čuvajte pipetu uz bočicu lijeka PREZISTA.

Pipetu za oralno doziranje nemojte koristiti ni za bilo koje druge lijekove.

Ako uzmete više lijeka PREZISTA nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili uzeti lijek PREZISTA

Ako uzimate lijek PREZISTA dva puta na dan i primijetite da niste uzeli lijek **unutar 6 sati**, oralnu suspenziju morate uzeti odmah, uvijek s ritonavikom i hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 6 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako uzimate lijek PREZISTA jedanput na dan i primijetite da niste uzeli lijek **unutar 12 sati**, oralnu suspenziju morate uzeti odmah, uvijek s kobicistatom ili ritonavikom i hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 12 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira

Ako povratite **unutar 4 sata** nakon uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka,

ne trebate uzeti drugu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da propustite dozu ili povratite, obratite se liječniku.

Nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Uz lijekove protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Bile su prijavljene tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka PREZISTA liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice (pokreti crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak apetita ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebra.

Kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravinom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Važno je da razgovarate s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka PREZISTA.

Ostale teške nuspojave bile su šećerna bolest (često) i upala gušterače (manje često).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ili nadutost trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- glavobolja, umor, omaglica, omamljenost, utrnulost, trnci ili bolovi u rukama ili stopalima, gubitak snage, poteškoće s usnivanjem.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u prsnoj koži, promjene u elektrokardiogramu, brzi otkucaji srca
- smanjena ili nenormalna osjetljivost kože, mravci i trnci, poremećaj pažnje, gubitak pamćenja, problemi s ravnotežom
- otežano disanje, kašalj, krvarenje iz nosa, nadraženosć grla
- upala želuca ili ustiju, žgaravica, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u trbuhu, zatvor, podrigivanje
- zatajenje bubrega, bubrežni kamenci, otežano mokrenje, često ili prekomjerno mokrenje, katkad i noću
- koprivnjača, teško oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usnica ili očiju), ekcem, prekomjerno znojenje, noćno znojenje, gubitak kose, akne, ljuskasta koža, obojenje noktiju
- bolovi u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost, bolovi u udovima, osteoporoza

- usporavanje funkcije štitnjače, može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine
- crvene ili suhe oči
- vrućica, oticanje nogu zbog nakupljanja tekućine, opća slabost, razdražljivost, bol
- simptomi infekcije, herpes simpleks
- erektilna disfunkcija, povećanje dojki
- teškoće sa spavanjem, pospanost, depresija, tjeskoba, abnormalni snovi, smanjeni spolni nagon.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubrege ili pluća]
- srčani udar, spori otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- poremećaj vida
- zimica, nenormalno osjećanje
- osjećaj smetenosti ili dezorijentacije, promijenjeno raspoloženje, nemir
- nesvjestica, epileptički napadaji, promjene ili gubitak okusa
- ranice u ustima, povraćanje krvi, upala usnica, suhe usnice, obložen jezik
- curenje nosa
- oštećenja kože, suha koža
- ukočenost mišića ili zglobova, bolovi u zglobovima s ili bez upale
- promjene nekih vrijednosti stanica ili kemijskih nalaza u Vašoj krvi. To se može vidjeti iz rezultata krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš će Vam liječnik to pojasniti. Primjer je porast broja nekih bijelih krvnih stanica
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest.

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji spadaju u istu skupinu kao i PREZISTA. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek PREZISTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Ne izlagati prekomjernoj toplini.

Čuvati u originalnom spremniku.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREZISTA sadrži

- Djelatna tvar je darunavir. Jedan mililitar sadrži 100 miligrama darunavira (u obliku darunaviretanolata).
- Drugi sastojci su hidroksipropilceluloza, mikrokristalična celuloza i karmelozanatrij, citratna kiselina hidrat, sukraloza, aroma jagode i vrhnja, sredstvo za prikrivanje okusa, natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), kloridna kiselina (za podešavanje pH), pročišćena voda.

Kako PREZISTA izgleda i sadržaj pakiranja

Bijela do gotovo bijela, neprozirna oralna suspenzija. Pakirana je u staklenoj bočici jantarne boje od 200 ml s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i s pipetom za oralno doziranje od 6 ml od polietilena niske gustoće (LDPE) s odmjernim oznakama svakih 0,2 ml. Vrat bočice je ispunjen umetkom od polietilena niske gustoće (LDPE) koji odgovara dozirnoj pipeti. Pipetu za oralno doziranje nemojte koristiti za druge lijekove.

PREZISTA je također dostupna i u obliku filmom obloženih tableta od 75 miligrama, 150 miligrama, 400 miligrama, 600 miligrama i 800 miligrama.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

PREZISTA 75 mg filmom obložene tablete darunavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PREZISTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA
3. Kako uzimati lijek PREZISTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek PREZISTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PREZISTA i za što se koristi

Što je PREZISTA?

PREZISTA sadrži djelatnu tvar darunavir. PREZISTA je antiretrovirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pripada skupini lijekova nazvanih inhibitori proteaze. PREZISTA djeluje tako da smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane za HIV infekciju.

Za što se koristi?

PREZISTA se koristi za liječenje odraslih i djece u dobi od 3 godine i starije, tjelesne težine najmanje 15 kilograma, koji su zaraženi HIV-om te su prethodno koristili druge antiretrovirusne lijekove.

PREZISTA se mora uzimati u kombinaciji s niskom dozom ritonavira i drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA

Nemojte uzimati lijek PREZISTA

- ako ste **alergični** na darunavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na ritonavir.
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre. Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>astemizol</i> ili <i>terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije
<i>triazolam</i> i <i>oralni</i> (uzima se kroz usta) <i>midazolam</i>	pomaže Vam spavati i/ili ublažava tjeskobu
<i>cisaprid</i>	liječenje nekih stanja želuca
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubregom i/ili jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ili <i>sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> kao što su <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> i <i>metilergonovin</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. abnormalni otkucaji srca
<i>lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> i <i>lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
kombinirani lijek <i>lopinavir/ritonavir</i>	ovaj lijek protiv HIV-a pripada istoj skupini kao i PREZISTA
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>alfuzozin</i>	liječenje povećanja prostate
<i>sildenafil</i>	liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku
<i>tikagrelor</i>	pomaže sprječavanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>naloksegol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA s pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek PREZISTA.

PREZISTA neće izliječiti infekciju HIV-om.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA i dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA mogu razviti kožni osip. Rijetko, ovaj osip može postati težak ili potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku kad god dobijete osip.

U bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) se mogu javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

Objasnite liječniku svoje stanje PRIJE i TIJEKOM liječenja

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati lijek PREZISTA.
- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. PREZISTA može povišiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koje omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.

- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primjetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. PREZISTA može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kostiju krvlju). Duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, korištenje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase, između ostalog, mogu biti neki od mnogih faktora rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Stariji

PREZISTA je primjenjivana samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da s liječnikom razmotrite smijete li uzimati lijek PREZISTA.

Djeca

PREZISTA nije namijenjena za primjenu kod djece mlađe od 3 godine ili tjelesne težine manje od 15 kilograma.

Drugi lijekovi i PREZISTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom PREZISTA. Navedeni su gore pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova**“.

U većini slučajeva PREZISTA se može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini [npr. NRTI (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), NNRTI (ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), antagonisti receptora CCR5 i IF (inhibitori fuzije)]. PREZISTA s ritonavirovom nije bila ispitana sa svim IP (inhibitori proteaze) i ne smije se uzimati s drugim IP HIV-a. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka PREZISTA mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *fenobarbital, fenitoin* (sprečavaju epileptičke napadaje)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (HIV infekcija)
- *rifapentin, rifabutin* (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- *sakvinavir* (HIV infekcija).

Ako uzimate lijek PREZISTA to može utjecati na učinke drugih lijekova i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolest srca), jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuje zgrušavanje krvi), jer terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmjenjene.

- *etinilestradiol/drospirenon*. PREZISTA može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonska nadomjesna terapija, jer im PREZISTA može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeca, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za snižavanje razina kolesterola). Može biti povećan rizik oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava), s obzirom na mogućnost pojačanog terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti alternativni lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (lijek za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili srčanog i plućnog poremećaja koji se naziva plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage i postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka PREZISTA kada se primjenjuju u kombinaciji. Upozorite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (snažan lijek protiv bolova kratkotrajnog djelovanja, koji se primjenjuje u obliku injekcije kod operacija)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). Vorikonazol se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *metadon* (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- *karbamazepin, klonazepam* (za sprečavanje epileptičkih napadaja ili za liječenje određenih vrsta neurološke boli)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice)
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* kada se koristi u obliku injekcije, *zolpidem* (sedativi)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za liječenje psihijatrijskih stanja).

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

PREZISTA s hranom i pićem

Vidjeti dio 3 „Kako uzimati lijek PREZISTA“.

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s ritonavinom osim ako to liječnik posebno ne odredi. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s kobicistatom.

Žene koje primaju lijek PREZISTA ne smiju dojit zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka PREZISTA, nemojte upravljati strojevima i ne vozite.

PREZISTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek PREZISTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Čak i ako se osjećate bolje, ne prekidajte uzimati lijek PREZISTA i ritonavir bez da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Nakon što je terapija započela, dozu ili oblik doziranja lijeka ne smijete mijenjati a terapija se ne smije prekinuti bez da Vam je to savjetovao liječnik.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više, težine najmanje 15 kilograma koja prethodno nisu uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu koja se uzima jedanput na dan na temelju težine djeteta (vidjeti tablicu ispod). Ova doza ne smije prekoračiti preporučenu dozu za odrasle, što je 800 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.

Liječnik će Vas informirati koliko PREZISTA tableta i koliko ritonavira (kapsula, tableta ili otopine) dijete mora uzeti.

Težina	Jedna doza lijeka PREZISTA je	Jedna doza ritonavira ^a je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama	100 miligrama
između 30 and 40 kilograma	675 miligrama	100 miligrama
više od 40 kilograma	800 miligrama	100 miligrama

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

Doza za djecu u dobi od 3 godine starosti i više, težine najmanje 15 kilograma koja su prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu na osnovi tjelesne težine djeteta (vidjeti tablicu ispod). Liječnik će odrediti je li za dijete prikladno doziranje od jedanput na dan ili dva puta na dan. Ova doza ne smije prijeći preporučenu dozu za odrasle, koja je 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan ili 800 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.

Liječnik će odrediti koliko tableta lijeka PREZISTA i koliko ritonavira (kapsula, tableta ili otopine) dijete mora uzimati. Dostupne su i tablete drugih jačina, pa Vam liječnik može propisati određenu kombinaciju tableta kojom će biti dosegnut odgovarajući režim doziranja.

Također, dostupna je i PREZISTA oralna suspenzija. Liječnik će odrediti jesu li za Vaše dijete prikladne tablete ili oralna suspenzija lijeka PREZISTA.

Doziranje dva puta na dan

Težina	Jedna doza je
između 15 i 30 kilograma	375 miligrama lijeka PREZISTA + 50 miligrama ritonavira, dva puta na dan
između 30 i 40 kilograma	450 miligrama lijeka PREZISTA + 60 miligrama ritonavira, dva puta na dan
više od 40 kilograma*	600 miligrama lijeka PREZISTA + 100 miligrama ritonavira, dva puta na dan

* Za djecu od 12 ili više godina težine najmanje 40 kilograma, liječnik Vašeg djeteta će odrediti može li se uzimati doziranje lijeka PREZISTA od 800 miligrama jedanput na dan. To se ne može primijeniti s ovim tabletama od 75 miligrama. Dostupne su druge jačine lijeka PREZISTA.

Doziranje jedanput na dan

Težina	Jedna doza lijeka PREZISTA je	Jedna doza ritonavira ^a je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama	100 miligrama
između 30 i 40 kilograma	675 miligrama	100 miligrama
više od 40 kilograma*	800 miligrama	100 miligrama

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

Upute za djecu

- Dijete uvijek mora uzimati lijek PREZISTA zajedno s ritonavikom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez ritonavira.
- Dijete mora uzimati odgovarajuće doze lijeka PREZISTA i ritonavira dva puta na dan ili jedanput na dan. Ako je PREZISTA propisana dva puta na dan dijete mora uzeti jednu dozu ujutro, a jednu dozu navečer. Liječnik Vašeg djeteta će odrediti prikladni režim doziranja za Vaše dijete.
- Dijete mora uzimati lijek PREZISTA s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.
- Dijete mora progutati tablete s pićem poput vode ili mlijeka.

Doza za odrasle koji prije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Trebat ćete drugačiju dozu lijeka PREZISTA koja se ne može primijeniti tabletama od 75 miligrama. PREZISTA je dostupna i u drugim jačinama.

Doza za odrasle koji su već prije uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Doza je:

- 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan. ILI
- 800 miligrama lijeka PREZISTA (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan. Tablete lijeka PREZISTA od 400 miligrama i 800 miligrama treba primjenjivati samo da se dosegne režim doziranja od 800 miligrama jedanput na dan.

Molimo da se posavjetujete sa svojim liječnikom koja je doza za Vas odgovarajuća.

Upute za odrasle

- Lijek PREZISTA uvijek uzimajte zajedno s ritonavikom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez ritonavira.
- Ujutro uzmite 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira.
- Navečer uzmite 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira.
- Lijek PREZISTA uzimajte s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.
- Progutajte tablete s pićem poput vode ili mlijeka.

- Tablete lijeka PREZISTA od 75 miligrama i 150 miligrama te oralna suspenzija od 100 miligrama po mililitru razvijene su za primjenu kod djece, ali ih u nekim slučajevima mogu uzimati i odrasli.

Otvaranje sigurnosnog zatvarača za djecu



Plastična bočica ima sigurnosni zatvarač za djecu i treba ju otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka PREZISTA nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili uzeti lijek PREZISTA

Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 6 sati**, tablete morate uzeti odmah, uvijek s ritonavinom i hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 6 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka PREZISTA i ritonavira

Ako povratite **unutar 4 sata** nakon uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti drugu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da propustite dozu ili povratite, obratite se liječniku.

Nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Uz lijekove protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Bile su prijavljene tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka PREZISTA liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice (pokreti crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak apetita ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebra.

Kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravinom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Stoga je važno da razgovarate s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka PREZISTA.

Ostale teške nuspojave bile su šećerna bolest (često) i upala gušterače (manje često).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ili nadutost trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- glavobolja, umor, omaglica, omamljenost, utrnulost, trnci ili bolovi u rukama ili stopalima, gubitak snage, poteškoće s usnivanjem.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u prsnom košu, promjene u elektrokardiogramu, brzi otkucaji srca
- smanjena ili nenormalna osjetljivost kože, mravci i trnci, poremećaj pažnje, gubitak pamćenja, problemi s ravnotežom
- otežano disanje, kašalj, krvarenje iz nosa, nadraženost grla
- upala želuca ili ustiju, žgaravica, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u trbuhu, zatvor, podrigivanje
- zatajenje bubrega, bubrežni kamenci, otežano mokrenje, često ili prekomjerno mokrenje, katkad i noću
- koprivnjača, teško oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usnica ili očiju), ekcem, prekomjerno znojenje, noćno znojenje, gubitak kose, akne, ljuskasta koža, obojenje noktiju
- bolovi u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost, bolovi u udovima, osteoporoza
- usporavanje funkcije štitnjače, može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine
- crvene ili suhe oči
- vrućica, oticanje nogu zbog nakupljanja tekućine, opća slabost, razdražljivost, bol
- simptomi infekcije, herpes simpleks
- erektilna disfunkcija, povećanje dojki
- teškoće sa spavanjem, pospanost, depresija, tjeskoba, abnormalni snovi, smanjeni spolni nagon.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubreg ili pluća]
- srčani udar, spori otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- poremećaj vida
- zimica, nenormalno osjećanje
- osjećaj smetenosti ili dezorijentacije, promijenjeno raspoloženje, nemir
- nesvjestica, epileptički napadaji, promjene ili gubitak okusa
- ranice u ustima, povraćanje krvi, upala usnica, suhe usnice, obložen jezik
- curenje nosa
- oštećenja kože, suha koža
- ukočenost mišića ili zglobova, bolovi u zglobovima s ili bez upale
- promjene nekih vrijednosti stanica ili kemijskih nalaza u Vašoj krvi. To se može vidjeti iz rezultata krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš će Vam liječnik to pojasniti. Primjer je porast broja nekih bijelih krvnih stanica
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest.

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji spadaju u istu skupinu kao i PREZISTA. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek PREZISTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

PREZISTA ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREZISTA sadrži

- Djelatna tvar je darunavir. Jedna tableta sadrži 75 miligrama darunavira (u obliku darunaviretanolata).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, krospovidon, magnezijev stearat. Film-ovojnica sadrži poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran, makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk.

Kako PREZISTA izgleda i sadržaj pakiranja

Bijela, duguljasta, filmom obložena tableta s oznakom TMC s jedne strane, a 75 s druge strane.

Plastična bočica s 480 tableta.

PREZISTA je također dostupna i u obliku filmom obloženih tableta od 150 miligrama, 400 miligrama, 600 miligrama i 800 miligrama te u obliku oralne suspenzije od 100 miligrama po mililitru.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

PREZISTA 150 mg filmom obložene tablete darunavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PREZISTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA
3. Kako uzimati lijek PREZISTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek PREZISTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PREZISTA i za što se koristi

Što je PREZISTA?

PREZISTA sadrži djelatnu tvar darunavir. PREZISTA je antiretrovirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pripada skupini lijekova nazvanih inhibitori proteaze. PREZISTA djeluje tako da smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane za HIV infekciju.

Za što se koristi?

PREZISTA se koristi za liječenje odraslih i djece u dobi od 3 godine i starije, tjelesne težine najmanje 15 kilograma, koji su zaraženi HIV-om te su prethodno koristili druge antiretrovirusne lijekove.

PREZISTA se mora uzimati u kombinaciji s niskom dozom ritonavira i drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA

Nemojte uzimati lijek PREZISTA

- ako ste **alergični** na darunavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na ritonavir.
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre. Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>Avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>astemizol</i> ili <i>terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije
<i>triazolam</i> i <i>oralni</i> (uzima se kroz usta) <i>midazolam</i>	pomaže Vam spavati i/ili ublažava tjeskobu
<i>Cisaprid</i>	liječenje nekih stanja želuca
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubregom i/ili jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ili <i>sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> kao što su <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> i <i>metilergonovin</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. abnormalni otkucaji srca
<i>lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> i <i>lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>Rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
kombinirani lijek <i>lopinavir/ritonavir</i>	ovaj lijek protiv HIV-a pripada istoj skupini kao i PREZISTA
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>Alfuzozin</i>	liječenje povećanja prostate
<i>Sildenafil</i>	liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku
<i>tikagrelor</i>	pomaže sprječavanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>Naloksegol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>Dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>Domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA s pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek PREZISTA.

PREZISTA neće izliječiti infekciju HIV-om.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA i dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA mogu razviti kožni osip. Rijetko, ovaj osip može postati težak ili potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku kad god dobijete osip.

U bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) se mogu javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

Objasnite liječniku svoje stanje PRIJE i TIJEKOM liječenja

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odlučite li uzimati lijek PREZISTA.
- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. PREZISTA može povišiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koje omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.

- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primjetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. PREZISTA može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kostiju krvlju). Duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, korištenje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase, između ostalog, mogu biti neki od mnogih faktora rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Stariji

PREZISTA je primjenjivana samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da s liječnikom razmotrite smijete li uzimati lijek PREZISTA.

Djeca

PREZISTA nije namijenjena za primjenu kod djece mlađe od 3 godine ili tjelesne težine manje od 15 kilograma.

Drugi lijekovi i PREZISTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom PREZISTA. Navedeni su gore pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova**“.

U većini slučajeva PREZISTA se može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini [npr. NRTI (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), NNRTI (ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), antagonisti receptora CCR5 i IF (inhibitori fuzije)]. PREZISTA s ritonavirom nije bila ispitana sa svim IP (inhibitori proteaze) i ne smije se uzimati s drugim IP HIV-a. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka PREZISTA mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *fenobarbital, fenitoin* (sprečavaju epileptičke napadaje)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (HIV infekcija)
- *rifapentin, rifabutin* (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- *sakvinavir* (HIV infekcija).

Ako uzimate lijek PREZISTA to može utjecati na učinke drugih lijekova. i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolest srca), jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuje zgrušavanje krvi), jer terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmjenjene.

- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonska nadomjesna terapija, jer im PREZISTA može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeća, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *etinilestradiol/drospirenon*. PREZISTA može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za snižavanje razina kolesterola). Može biti povećan rizik oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava), s obzirom na mogućnost pojačanog terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti alternativni lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (lijek za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili srčanog i plućnog poremećaja koji se naziva plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage i postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka PREZISTA kada se primjenjuju u kombinaciji. Upozorite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (snažan lijek protiv bolova kratkotrajnog djelovanja, koji se primjenjuje u obliku injekcije kod operacija)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). Vorikonazol se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *metadon* (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- *karbamazepin, klonazepam* (za sprečavanje epileptičkih napadaja ili za liječenje određenih vrsta neurološke boli)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljska mediteranska vrućica)
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* kada se koristi u obliku injekcije, *zolpidem* (sedativi)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za liječenje psihijatrijskih stanja).

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

PREZISTA s hranom i pićem

Vidjeti dio 3 „Kako uzimati lijek PREZISTA“.

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s ritonavirom osim ako to liječnik posebno ne odredi. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s kobicistatom.

Žene koje primaju lijek PREZISTA ne smiju dojit zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka PREZISTA, nemojte upravljati strojevima i ne vozite.

PREZISTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek PREZISTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Čak i ako se osjećate bolje, ne prekidajte uzimati lijek PREZISTA i ritonavir bez da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Nakon što je terapija započela, dozu ili oblik doziranja lijeka ne smijete mijenjati a terapija se ne smije prekinuti bez da Vam je to savjetovao liječnik.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više, težine najmanje 15 kilograma koja prethodno nisu uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu koja se uzima jedanput na dan na temelju težine djeteta (vidjeti tablicu ispod). Ova doza ne smije prekoračiti preporučenu dozu za odrasle, što je 800 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.

Liječnik će Vas informirati koliko PREZISTA tableta i koliko ritonavira (kapsula, tableta ili otopine) dijete mora uzeti.

Težina	Jedna doza lijeka PREZISTA je	Jedna doza ritonavira ^a je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama	100 miligrama
između 30 and 40 kilograma	675 miligrama	100 miligrama
više od 40 kilograma	800 miligrama	100 miligrama

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

Doza za djecu u dobi od 3 godine starosti i više, težine najmanje 15 kilograma koja su prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu na osnovi tjelesne težine djeteta (vidjeti tablicu ispod). Liječnik će odrediti je li za dijete prikladno doziranje od jedanput na dan ili dva puta na dan. Ova doza ne smije prijeći preporučenu dozu za odrasle, koja je 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan ili 800 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.

Liječnik će odrediti koliko tableta lijeka PREZISTA i koliko ritonavira (kapsula, tableta ili otopine) dijete mora uzimati. Dostupne su i tablete drugih jačina, pa Vam liječnik može propisati određenu kombinaciju tableta kojom će biti dosegnut odgovarajući režim doziranja.

Također, dostupna je i PREZISTA oralna suspenzija. Liječnik će odrediti jesu li za Vaše dijete prikladne tablete ili oralna suspenzija lijeka PREZISTA.

Doziranje dva puta na dan

Težina	Jedna doza je
između 15 i 30 kilograma	375 miligrama lijeka PREZISTA + 50 miligrama ritonavira, dva puta na dan
između 30 i 40 kilograma	450 miligrama lijeka PREZISTA + 60 miligrama ritonavira, dva puta na dan
više od 40 kilograma*	600 miligrama lijeka PREZISTA + 100 miligrama ritonavira, dva puta na dan

* Za djecu od 12 ili više godina težine najmanje 40 kilograma, liječnik Vašeg djeteta će odrediti može li se uzimati doziranje lijeka PREZISTA od 800 miligrama jedanput na dan. To se ne može primijeniti s ovim tabletama od 150 miligrama. Dostupne su druge jačine lijeka PREZISTA.

Doziranje jedanput na dan

Težina	Jedna doza lijeka PREZISTA je	Jedna doza ritonavira ^a je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama	100 miligrama
između 30 i 40 kilograma	675 miligrama	100 miligrama
više od 40 kilograma*	800 miligrama	100 miligrama

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

Upute za djecu

- Dijete uvijek mora uzimati lijek PREZISTA zajedno s ritonavikom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez ritonavira.
- Dijete mora uzimati odgovarajuće doze lijeka PREZISTA i ritonavira dva puta na dan ili jedanput na dan. Ako je PREZISTA propisana dva puta na dan dijete mora uzeti jednu dozu ujutro, a jednu dozu navečer. Liječnik Vašeg djeteta će odrediti prikladni režim doziranja za Vaše dijete.
- Dijete mora uzimati lijek PREZISTA s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.
- Dijete mora progutati tablete s pićem poput vode ili mlijeka.

Doza za odrasle koji prije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Trebat ćete drugačiju dozu lijeka PREZISTA koja se ne može primijeniti tabletama od 150 miligrama. PREZISTA je dostupna i u drugim jačinama.

Doza za odrasle koji su već prije uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Doza je:

- 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan. ILI
- 800 miligrama lijeka PREZISTA (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan. Tablete lijeka PREZISTA od 400 miligrama i 800 miligrama treba primjenjivati samo da se dosegne režim doziranja od 800 miligrama jedanput na dan.

Molimo da se posavjetujete sa svojim liječnikom koja je doza za Vas odgovarajuća.

Upute za odrasle

- Lijek PREZISTA uvijek uzimajte zajedno s ritonavikom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez ritonavira.
- Ujutro uzmite 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira.
- Navečer uzmite 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira.
- Lijek PREZISTA uzimajte s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.
- Progutajte tablete s pićem poput vode ili mlijeka.

- Tablete lijeka PREZISTA od 75 miligrama i 150 miligrama te oralna suspenzija od 100 miligrama po mililitru razvijene su za primjenu kod djece, ali ih u nekim slučajevima mogu uzimati i odrasli.

Otvaranje sigurnosnog zatvarača za djecu



Plastična bočica ima sigurnosni zatvarač za djecu i treba ju otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka PREZISTA nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili uzeti lijek PREZISTA

Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 6 sati**, tablete morate uzeti odmah, uvijek s ritonavirovom hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 6 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka PREZISTA i ritonavira

Ako povratite **unutar 4 sata** nakon uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti drugu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da propustite dozu ili povratite, obratite se liječniku.

Nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Uz lijekove protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Bile su prijavljene tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka PREZISTA liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice (pokreti crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak apetita ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebra.

Kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravinom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Stoga je važno da razgovarate s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka PREZISTA.

Ostale teške nuspojave bile su šećerna bolest (često) i upala gušterače (manje često).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ili nadutost trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- glavobolja, umor, omaglica, omamljenost, utrnulost, trnci ili bolovi u rukama ili stopalima, gubitak snage, poteškoće s usnivanjem.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u prsnoj koži, promjene u elektrokardiogramu, brzi otkucaji srca
- smanjena ili nenormalna osjetljivost kože, mravci i trnci, poremećaj pažnje, gubitak pamćenja, problemi s ravnotežom
- otežano disanje, kašalj, krvarenje iz nosa, nadraženost grla
- upala želuca ili ustiju, žgaravica, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u trbuhu, zatvor, podrigivanje
- zatajenje bubrega, bubrežni kamenci, otežano mokrenje, često ili prekomjerno mokrenje, katkad i noću
- koprivnjača, teško oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usnica ili očiju), ekcem, prekomjerno znojenje, noćno znojenje, gubitak kose, akne, ljuskasta koža, obojenje noktiju
- bolovi u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost, bolovi u udovima, osteoporoza
- usporavanje funkcije štitnjače, može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine
- crvene ili suhe oči
- vrućica, oticanje nogu zbog nakupljanja tekućine, opća slabost, razdražljivost, bol
- simptomi infekcije, herpes simpleks
- erektilna disfunkcija, povećanje dojki
- teškoće sa spavanjem, pospanost, depresija, tjeskoba, abnormalni snovi, smanjeni spolni nagon.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubrege ili pluća]
- srčani udar, spori otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- poremećaj vida
- zimica, nenormalno osjećanje
- osjećaj smetenosti ili dezorijentacije, promijenjeno raspoloženje, nemir
- nesvjestica, epileptički napadaji, promjene ili gubitak okusa
- ranice u ustima, povraćanje krvi, upala usnica, suhe usnice, obložen jezik
- curenje nosa
- oštećenja kože, suha koža
- ukočenost mišića ili zglobova, bolovi u zglobovima s ili bez upale
- promjene nekih vrijednosti stanica ili kemijskih nalaza u Vašoj krvi. To se može vidjeti iz rezultata krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš će Vam liječnik to pojasniti. Primjer je porast broja nekih bijelih krvnih stanica
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest.

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji spadaju u istu skupinu kao i PREZISTA. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek PREZISTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

PREZISTA ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREZISTA sadrži

- Djelatna tvar je darunavir. Jedna tableta sadrži 150 miligrama darunavira (u obliku darunaviretanolata).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, krospovidon, magnezijev stearat. Film-ovojnica sadrži poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran, makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk.

Kako PREZISTA izgleda i sadržaj pakiranja

Bijela, duguljasta, filmom obložena tableta s oznakom TMC s jedne strane, a 150 s druge strane.

Plastična bočica s 240 tableta.

PREZISTA je također dostupna i u obliku filmom obloženih tableta od 75 miligrama, 400 miligrama, 600 miligrama i 800 miligrama te u obliku oralne suspenzije od 100 miligrama po mililitru.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

PREZISTA 400 mg filmom obložene tablete darunavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PREZISTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA
3. Kako uzimati lijek PREZISTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek PREZISTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PREZISTA i za što se koristi

Što je PREZISTA?

PREZISTA sadrži djelatnu tvar darunavir. PREZISTA je antiretrovirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pripada skupini lijekova nazvanih inhibitori proteaze. PREZISTA djeluje tako da smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane za HIV infekciju.

Za što se koristi?

Tableta lijeka PREZISTA od 400 miligrama koristi se za liječenje odraslih i djece (u dobi od 3 godine i starije, tjelesne težine najmanje 40 kilograma) koji su zaraženi HIV-om i

- prethodno nisu uzimali antiretrovirusne lijekove.
- kod pojedinih bolesnika koji su već prije koristili antiretrovirusne lijekove (to će ustanoviti Vaš liječnik).

PREZISTA se mora uzimati u kombinaciji s niskom dozom kobicistata ili ritonavira i drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA

Nemojte uzimati lijek PREZISTA

- ako ste **alergični** na darunavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na kobicistat ili ritonavir.
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre. Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>Avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>astemizol</i> ili <i>terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije
<i>triazolam</i> i <i>oralni</i> (uzima se kroz usta) <i>midazolam</i>	pomaže Vam spavati i/ili ublažava tjeskobu
<i>Cisaprid</i>	liječenje nekih stanja želuca
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubregom i/ili jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ili <i>sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> kao što su <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> i <i>metilergonovin</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. abnormalni otkucaji srca
<i>lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> i <i>lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>Rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
kombinirani lijek <i>lopinavir/ritonavir</i>	ovaj lijek protiv HIV-a pripada istoj skupini kao i PREZISTA
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>Alfuzozin</i>	liječenje povećanja prostate
<i>Sildenafil</i>	liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku
<i>tikagrelor</i>	pomaže sprječavanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>Nalokseol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>Dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>Domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA s pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek PREZISTA.

PREZISTA neće izliječiti infekciju HIV-om.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA i dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA mogu razviti kožni osip. Rijetko, ovaj osip može postati težak ili potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku kad god dobijete osip.

U bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) se mogu javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

Objasnite liječniku svoje stanje PRIJE i TIJEKOM liječenja

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odlučite li uzimati lijek PREZISTA.
- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. PREZISTA može povišiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi

nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koje omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.

- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primjetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. PREZISTA može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kostiju krvlju). Duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, korištenje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase, između ostalog, mogu biti neki od mnogih faktora rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Stariji

PREZISTA je primjenjivana samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da s liječnikom razmotrite smijete li uzimati lijek PREZISTA.

Djeca i adolescenti

Tableta lijeka PREZISTA od 400 miligrama nije namijenjena za primjenu kod djece mlađe od 3 godine ili tjelesne težine manje od 40 kilograma.

Drugi lijekovi i PREZISTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom PREZISTA. Navedeni su gore pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova**“.

U većini slučajeva PREZISTA se može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini [npr. NRTI (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), NNRTI (ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), antagonisti receptora CCR5 i IF (inhibitori fuzije)]. PREZISTA s kobicistatom ili ritonavirom nije bila ispitana sa svim IP (inhibitori proteaze) i ne smije se uzimati s drugim IP HIV-a. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka PREZISTA mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *fenobarbital, fenitoin* (sprečavaju epileptičke napadaje)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (HIV infekcija)
- *rifapentin, rifabutin* (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- *sakvinavir* (HIV infekcija).

Ako uzimate lijek PREZISTA to može utjecati na učinke drugih lijekova i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolest srca), jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.

- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuje zgrušavanje krvi), jer terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmjenjene.
- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonska nadomjesna terapija, jer im PREZISTA može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeća, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *etinilestradiol/drospirenon*. PREZISTA može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za snižavanje razina kolesterola). Može biti povećan rizik oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava), s obzirom na mogućnost pojačanog terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti alternativni lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (lijek za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili srčanog i plućnog poremećaja koji se naziva plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage i postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka PREZISTA kada se primjenjuju u kombinaciji. Upozorite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (snažan lijek protiv bolova kratkotrajnog djelovanja, koji se primjenjuje u obliku injekcije kod operacija)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). Vorikonazol se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *metadon* (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- *karbamazepin, klonazepam* (za sprečavanje epileptičkih napadaja ili za liječenje određenih vrsta neurološke boli)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice)
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* kada se koristi u obliku injekcije, *zolpidem* (sedativi)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za liječenje psihijatrijskih stanja)
- *metformin* (za liječenje šećerne bolesti tipa 2).

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

PREZISTA s hranom i pićem

Vidjeti dio 3 „Kako uzimati lijek PREZISTA“.

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s ritonavinom osim ako to liječnik posebno ne odredi. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s kobicistatom.

Žene koje primaju lijek PREZISTA ne smiju dojit zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka PREZISTA, nemojte upravljati strojevima i ne vozite.

PREZISTA tablete sadrže „sunset yellow“ FCF (E110), boju koja može uzrokovati alergijske reakcije.

PREZISTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek PREZISTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Čak i ako se osjećate bolje, ne prekidajte uzimati lijek PREZISTA i kobicistat ili ritonavir bez da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Nakon što je terapija započela, dozu ili oblik doziranja lijeka ne smijete mijenjati a terapija se ne smije prekinuti bez da Vam je to savjetovao liječnik.

Tablete PREZISTA od 400 miligrama primjenjuju se samo za dostizanje režima doziranja od 800 miligrama jedanput na dan.

Doza za odrasle koji prije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Uobičajena doza lijeka PREZISTA je 800 miligrama (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) jedanput na dan.

Lijek PREZISTA morate uzimati svaki dan i uvijek u kombinaciji sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira i s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez kobicistata ili ritonavira i hrane. Unutar 30 minuta prije uzimanja lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira morate pojesti obrok ili nešto prigrusti. Vrsta hrane nije važna. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA i kobicistat ili ritonavir bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Upute za odrasle

- Uzimate po dvije tablete od 400 miligrama u isto vrijeme, jedanput na dan, svaki dan.
- Lijek PREZISTA uvijek uzimajte zajedno sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira.
- Lijek PREZISTA uzimajte s hranom.
- Progutajte tablete s pićem poput vode ili mlijeka.
- Ostale lijekove protiv HIV-a koje primjenjujete istodobno s lijekom PREZISTA i kobicistatom ili ritonavinom, uzimajte prema preporuci Vašeg liječnika.

- PREZISTA oralna suspenzija od 100 miligrama po mililitru razvijena je za primjenu kod djece, ali u nekim je slučajevima mogu uzimati i odrasli.

Doza za odrasle koji su već prije uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Doza može biti:

- 800 miligrama lijeka PREZISTA (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) zajedno sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.
ILI
- 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan.

Molimo da se posavjetujete sa svojim liječnikom koja je doza za Vas odgovarajuća.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više (u kombinaciji s ritonavirom) te 12 godina i više (u kombinaciji s kobicistatom) koja teže najmanje 40 kilograma i koja nisu prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

- Uobičajena doza lijeka PREZISTA je 800 miligrama (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) zajedno sa 100 miligrama ritonavira ili 150 miligrama kobicistata jedanput na dan.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više (u kombinaciji s ritonavirom) te 12 godina i više (u kombinaciji s kobicistatom) koja teže najmanje 40 kilograma i koja su prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Doza može biti:

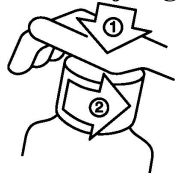
- 800 miligrama lijeka PREZISTA (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) zajedno sa 100 miligrama ritonavira ili 150 miligrama kobicistata jedanput na dan.
ILI
- 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan.

Molimo razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja je prava doza za Vas.

Upute za djecu u dobi od 3 godine i više (u kombinaciji s ritonavirom) te 12 godina i više (u kombinaciji s kobicistatom) koja teže najmanje 40 kilograma

- Uzmite 800 miligrama lijeka PREZISTA (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) u isto vrijeme, jedanput na dan, svaki dan.
- Lijek PREZISTA uvijek uzimajte zajedno sa 100 miligrama ritonavira ili 150 miligrama kobicistata.
- Lijek PREZISTA uzimajte s hranom.
- Progutajte tablete s pićem poput vode ili mlijeka.
- Ostale lijekove protiv HIV-a koje primjenjujete istodobno s lijekom PREZISTA i ritonavirom ili kobicistatom uzimajte prema preporuci Vašeg liječnika.

Otvaranje sigurnosnog zatvarača za djecu



Plastična bočica ima sigurnosni zatvarač za djecu i treba ju otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka PREZISTA nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili uzeti lijek PREZISTA

Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 12 sati**, tablete morate uzeti odmah, uvijek s kobicistatom ili ritonavirom i hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 12 sati**, preskočite

propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira

Ako povratite **unutar 4 sata** nakon uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti drugu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da propustite dozu ili povratite, obratite se liječniku.

Nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Uz lijekove protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Bile su prijavljene tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka PREZISTA liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice (pokreti crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak apetita ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebra.

Kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravirom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Važno je da razgovarate s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka PREZISTA.

Ostale teške nuspojave bile su šećerna bolest (često) i upala gušterače (manje često).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ili nadutost trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- glavobolja, umor, omaglica, omamljenost, utrnulost, trnci ili bolovi u rukama ili stopalima, gubitak snage, poteškoće s usnivanjem.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u prsnoj koži, promjene u elektrokardiogramu, brzi otkucaji srca
- smanjena ili nenormalna osjetljivost kože, mravci i trnci, poremećaj pažnje, gubitak pamćenja, problemi s ravnotežom
- otežano disanje, kašalj, krvarenje iz nosa, nadraženosć grla

- upala želuca ili ustiju, žgaravica, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u trbuhu, zatvor, podrigivanje
- zatajenje bubrega, bubrežni kamenci, otežano mokrenje, često ili prekomjerno mokrenje, katkad i noću
- koprivnjača, teško oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usnica ili očiju), ekcem, prekomjerno znojenje, noćno znojenje, gubitak kose, akne, ljuskasta koža, obojenje noktiju
- bolovi u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost, bolovi u udovima, osteoporoza
- usporavanje funkcije štitnjače, može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine
- crvene ili suhe oči
- vrućica, oticanje nogu zbog nakupljanja tekućine, opća slabost, razdražljivost, bol
- simptomi infekcije, herpes simpleks
- erektilna disfunkcija, povećanje dojki
- teškoće sa spavanjem, pospanost, depresija, tjeskoba, abnormalni snovi, smanjeni spolni nagon.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubrege ili pluća]
- srčani udar, spori otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- poremećaj vida
- zimica, nenormalno osjećanje
- osjećaj smetenosti ili dezorijentacije, promijenjeno raspoloženje, nemir
- nesvjestica, epileptički napadaji, promjene ili gubitak okusa
- ranice u ustima, povraćanje krvi, upala usnica, suhe usnice, obložen jezik
- curenje nosa
- oštećenja kože, suha koža
- ukočenost mišića ili zglobova, bolovi u zglobovima s ili bez upale
- promjene nekih vrijednosti stanica ili kemijskih nalaza u Vašoj krvi. To se može vidjeti iz rezultata krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš će Vam liječnik to pojasniti. Primjer je porast broja nekih bijelih krvnih stanica
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest.

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji spadaju u istu skupinu kao i PREZISTA. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek PREZISTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

PREZISTA ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREZISTA sadrži

- Djelatna tvar je darunavir. Jedna tableta sadrži 400 miligrama darunavira (u obliku darunaviretanolata).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, krospovidon, magnezijev stearat. Film-ovojnica sadrži poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran, makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk, boju sunset yellow FCF (E110).

Kako PREZISTA izgleda i sadržaj pakiranja

Svijetlonarančasta, duguljasta, filmom obložena tableta s oznakom TMC s jedne strane, a 400MG s druge strane.

Plastična bočica sa 60 tableta.

PREZISTA je također dostupna i u obliku filmom obloženih tableta od 75 miligrama, 150 miligrama, 600 miligrama i 800 miligrama te u obliku oralne suspenzije od 100 miligrama po mililitru.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

PREZISTA 600 mg filmom obložene tablete darunavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PREZISTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA
3. Kako uzimati lijek PREZISTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek PREZISTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PREZISTA i za što se koristi

Što je PREZISTA?

PREZISTA sadrži djelatnu tvar darunavir. PREZISTA je antiretrovirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pripada skupini lijekova nazvanih inhibitori proteaze. PREZISTA djeluje tako da smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane za HIV infekciju.

Za što se koristi?

PREZISTA se koristi za liječenje odraslih i djece u dobi od 3 godine i starije, tjelesne težine najmanje 15 kilograma, koji su zaraženi HIV-om te su prethodno koristili druge antiretrovirusne lijekove.

PREZISTA se mora uzimati u kombinaciji s niskom dozom ritonavira i drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA

Nemojte uzimati lijek PREZISTA

- ako ste **alergični** na darunavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na ritonavir.
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre. Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>Avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>astemizol</i> ili <i>terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije
<i>triazolam</i> i <i>oralni</i> (uzima se kroz usta) <i>midazolam</i>	pomaže Vam spavati i/ili ublažava tjeskobu
<i>Cisaprid</i>	liječenje nekih stanja želuca
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubregom i/ili jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ili <i>sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> kao što su <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> i <i>metilergonovin</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. abnormalni otkucaji srca
<i>lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> i <i>lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>Rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
kombinirani lijek <i>lopinavir/ritonavir</i>	ovaj lijek protiv HIV-a pripada istoj skupini kao i PREZISTA
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>Alfuzozin</i>	liječenje povećanja prostate
<i>Sildenafil</i>	liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku
<i>tikagrelor</i>	pomaže sprječavanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>Nalokseol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>Dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>Domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA s pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek PREZISTA.

PREZISTA neće izliječiti infekciju HIV-om.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA i dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA mogu razviti kožni osip. Rijetko, ovaj osip može postati težak ili potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku kad god dobijete osip.

U bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) se mogu javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

Objasnite liječniku svoje stanje PRIJE i TIJEKOM liječenja

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati lijek PREZISTA.
- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. PREZISTA može povisiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koje omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.

- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primjetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. PREZISTA može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kostiju krvlju). Duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, korištenje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase, između ostaloga, mogu biti neki od mnogih faktora rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Stariji

PREZISTA je primjenjivana samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da s liječnikom razmotrite smijete li uzimati lijek PREZISTA.

Djeca

PREZISTA nije namijenjena za primjenu kod djece mlađe od 3 godine ili tjelesne težine manje od 15 kilograma.

Drugi lijekovi i PREZISTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom PREZISTA. Navedeni su gore pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova**“.

U većini slučajeva PREZISTA se može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini [npr. NRTI (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), NNRTI (ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), antagonisti receptora CCR5 i IF (inhibitori fuzije)]. PREZISTA s ritonavinom nije bila ispitana sa svim IP (inhibitori proteaze) i ne smije se uzimati s drugim IP HIV-a. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka PREZISTA mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *fenobarbital, fenitoin* (sprečavaju epileptičke napadaje)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (HIV infekcija)
- *rifapentin, rifabutin* (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- *sakvinavir* (HIV infekcija).

Ako uzimate lijek PREZISTA to može utjecati na učinke drugih lijekova i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolest srca), jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuje zgrušavanje krvi), jer terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmjenjene.

- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonsko nadomjesna terapija, jer im PREZISTA može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeća, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *etinilestradiol/drospirenon*. PREZISTA može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za snižavanje razina kolesterola). Može biti povećan rizik oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava), s obzirom na mogućnost pojačanog terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti alternativni lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (lijek za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili srčanog i plućnog poremećaja koji se naziva plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage i postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka PREZISTA kada se primjenjuju u kombinaciji. Upozorite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (snažan lijek protiv bolova kratkotrajnog djelovanja, koji se primjenjuje u obliku injekcije kod operacija)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). Vorikonazol se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *metadon* (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- *karbamazepin, klonazepam* (za sprečavanje epileptičkih napadaja ili za liječenje određenih vrsta neurološke boli)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice)
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* kada se koristi u obliku injekcije, *zolpidem* (sedativi)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za liječenje psihijatrijskih stanja).

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

PREZISTA s hranom i pićem

Vidjeti dio 3 „Kako uzimati lijek PREZISTA“.

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s ritonaviroom osim ako to liječnik posebno ne odredi. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s kobicistatom.

Žene koje primaju lijek PREZISTA ne smiju dojit zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka PREZISTA, nemojte upravljati strojevima i ne vozite.

PREZISTA tablete sadrže sunset yellow FCF (E110), boju koja može uzrokovati alergijske reakcije.

PREZISTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek PREZISTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Čak i ako se osjećate bolje, ne prekidajte uzimati lijek PREZISTA i ritonavir bez da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Nakon što je terapija započela, dozu ili oblik doziranja lijeka ne smijete mijenjati a terapija se ne smije prekinuti bez da Vam je to savjetovao liječnik.

Doza za odrasle koji prije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Trebat ćete drugačiju dozu lijeka PREZISTA koja se ne može primjeniti tabletama od 600 miligrama. PREZISTA je dostupna i u drugim jačinama.

Doza za odrasle koji su već prije uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Doza je:

- 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan. ILI
- 800 miligrama lijeka PREZISTA (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan. Tablete lijeka PREZISTA od 400 miligrama i 800 miligrama treba primjenjivati samo da se dosegne režim doziranja od 800 miligrama jedanput na dan.

Molimo da se posavjetujete sa svojim liječnikom koja je doza za Vas odgovarajuća.

Upute za odrasle

- Lijek PREZISTA uvijek uzimajte zajedno s ritonaviroom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez ritonavira.
- Ujutro uzmite jednu tabletu lijeka PREZISTA od 600 miligrama zajedno sa 100 miligrama ritonavira.
- Navečer uzmite jednu tabletu lijeka PREZISTA od 600 miligrama zajedno sa 100 miligrama ritonavira.
- Lijek PREZISTA uzimajte s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.

- Progutajte tablete s pićem poput vode ili mlijeka.
- Tablete lijeka PREZISTA od 75 miligrama i 150 miligrama te oralna suspenzija od 100 miligrama po mililitru razvijene su za primjenu kod djece, ali ih u nekim slučajevima mogu uzimati i odrasli.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više, težine najmanje 15 kilograma koja prethodno nisu uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu koja se uzima jedanput na dan na temelju težine djeteta (vidjeti tablicu ispod). Ova doza ne smije prekoračiti preporučenu dozu za odrasle, što je 800 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.

Liječnik će Vas informirati koliko PREZISTA tableta i koliko ritonavira (kapsula, tableta ili otopine) dijete mora uzeti.

Težina	Jedna doza lijeka PREZISTA je	Jedna doza ritonavira ^a je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama	100 miligrama
između 30 and 40 kilograma	675 miligrama	100 miligrama
više od 40 kilograma	800 miligrama	100 miligrama

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

Doza za djecu u dobi od 3 godine starosti i više, težine najmanje 15 kilograma koja su prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu na osnovi tjelesne težine djeteta (vidjeti tablicu ispod). Liječnik će odrediti je li za dijete prikladno doziranje od jedanput na dan ili dva puta na dan. Ova doza ne smije prijeći preporučenu dozu za odrasle, koja je 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan ili 800 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan. Liječnik će odrediti koliko tableta lijeka PREZISTA i koliko ritonavira (kapsula, tableta ili otopine) dijete mora uzimati. Dostupne su i tablete manjih jačina kojima se može dosegnuti odgovarajući režim doziranja lijeka. Također, dostupna je i PREZISTA oralna suspenzija. Liječnik će odrediti jesu li za Vaše dijete prikladne tablete ili oralna suspenzija lijeka PREZISTA.

Doziranje dva puta na dan

Težina	Jedna doza je
između 15 i 30 kilograma	375 miligrama lijeka PREZISTA + 50 miligrama ritonavira, dva puta na dan
između 30 i 40 kilograma	450 miligrama lijeka PREZISTA + 60 miligrama ritonavira, dva puta na dan
više od 40 kilograma*	600 miligrama lijeka PREZISTA + 100 miligrama ritonavira, dva puta na dan

* Za djecu od 12 ili više godina težine najmanje 40 kilograma, liječnik Vašeg djeteta će odrediti može li se uzimati doziranje lijeka PREZISTA od 800 miligrama jedanput na dan. To se ne može primijeniti s ovim tabletama od 600 miligrama. Dostupne su druge jačine lijeka PREZISTA.

Doziranje jedanput na dan

Težina	Jedna doza lijeka PREZISTA je	Jedna doza ritonavira ^a je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama	100 miligrama
između 30 i 40 kilograma	675 miligrama	100 miligrama
više od 40 kilograma*	800 miligrama	100 miligrama

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

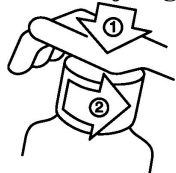
Upute za djecu

- Dijete uvijek mora uzimati lijek PREZISTA zajedno s ritonavikom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez ritonavira.
- Dijete mora uzimati odgovarajuće doze lijeka PREZISTA i ritonavira dva puta na dan ili jedanput na dan. Ako je PREZISTA propisana dva puta na dan dijete mora uzeti jednu dozu

ujutro, a jednu dozu navečer. Liječnik Vašeg djeteta će odrediti prikladni režim doziranja za Vaše dijete.

- Dijete mora uzimati lijek PREZISTA s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.
- Dijete mora progutati tablete s pićem poput vode ili mlijeka.
- Tablete PREZISTA od 75 miligrama i 150 miligrama te oralna suspenzija od 100 miligrama po mililitru namijenjene su djeci tjelesne težine do 40 kilograma, ali se također mogu upotrebljavati u nekim slučajevima.

Otvaranje sigurnosnog zatvarača za djecu



Plastična bočica ima sigurnosni zatvarač za djecu i treba ju otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka PREZISTA nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili uzeti lijek PREZISTA

Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 6 sati**, propuštenu dozu morate uzeti odmah, uvijek s ritonavirovom i hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 6 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka PREZISTA i ritonavira

Ako povratite **unutar 4 sata** nakon uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti drugu dozu lijeka PREZISTA i ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da propustite dozu ili povratite, obratite se liječniku.

Nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Uz lijekove protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Bile su prijavljene tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka PREZISTA liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice (pokreti crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak apetita ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebra.

Kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravinom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Stoga je važno je da razgovarate s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka PREZISTA.

Ostale teške nuspojave bile su šećerna bolest (često) i upala gušterače (manje često).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ili nadutost trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- glavobolja, umor, omaglica, omamljenost, utrnulost, trnci ili bolovi u rukama ili stopalima, gubitak snage, poteškoće s usnivanjem.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u prsnoj koži, promjene u elektrokardiogramu, brzi otkucaji srca
- smanjena ili nenormalna osjetljivost kože, mravci i trnci, poremećaj pažnje, gubitak pamćenja, problemi s ravnotežom
- otežano disanje, kašalj, krvarenje iz nosa, nadražnost grla
- upala želuca ili ustiju, žgaravica, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u trbuhu, zatvor, podrigivanje
- zatajenje bubrega, bubrežni kamenci, otežano mokrenje, često ili prekomjerno mokrenje, katkad i noću
- koprivnjača, teško oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usnica ili očiju), ekcem, prekomjerno znojenje, noćno znojenje, gubitak kose, akne, ljuskasta koža, obojenje noktiju
- bolovi u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost, bolovi u udovima, osteoporoza
- usporavanje funkcije štitnjače, može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine
- crvene ili suhe oči
- vrućica, oticanje nogu zbog nakupljanja tekućine, opća slabost, razdražljivost, bol
- simptomi infekcije, herpes simpleks
- erektilna disfunkcija, povećanje dojki
- teškoće sa spavanjem, pospanost, depresija, tjeskoba, abnormalni snovi, smanjeni spolni nagon.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubreg ili pluća]
- srčani udar, spori otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- poremećaj vida
- zimica, nenormalno osjećanje
- osjećaj smetenosti ili dezorijentacije, promijenjeno raspoloženje, nemir
- nesvjestica, epileptički napadaji, promjene ili gubitak okusa
- ranice u ustima, povraćanje krvi, upala usnica, suhe usnice, obložen jezik
- curenje nosa
- oštećenja kože, suha koža
- ukočenost mišića ili zglobova, bolovi u zglobovima s ili bez upale
- promjene nekih vrijednosti stanica ili kemijskih nalaza u Vašoj krvi. To se može vidjeti iz rezultata krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš će Vam liječnik to pojasniti. Primjer je porast broja nekih bijelih krvnih stanica
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest.

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji spadaju u istu skupinu kao i PREZISTA. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek PREZISTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

PREZISTA ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREZISTA sadrži

- Djelatna tvar je darunavir. Jedna tableta sadrži 600 miligrama darunavira (u obliku darunaviretanolata).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, krospovidon, magnezijev stearat. Film-ovojnica sadrži poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran, makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk, boja sunset yellow FCF (E110).

Kako PREZISTA izgleda i sadržaj pakiranja

Narančasta, duguljasta, filmom obložena tableta s oznakom TMC s jedne strane, a 600MG s druge strane.

Plastična bočica sa 60 tableta.

PREZISTA je također dostupna i u obliku filmom obloženih tableta od 75 miligrama, 150 miligrama, 400 miligrama i 800 miligrama te u obliku oralne suspenzije od 100 miligrama po mililitru.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

PREZISTA 800 mg filmom obložene tablete darunavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PREZISTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA
3. Kako uzimati lijek PREZISTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek PREZISTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PREZISTA i za što se koristi

Što je PREZISTA?

PREZISTA sadrži djelatnu tvar darunavir. PREZISTA je antiretrovirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pripada skupini lijekova nazvanih inhibitori proteaze. PREZISTA djeluje tako da smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane za HIV infekciju.

Za što se koristi?

Tableta lijeka PREZISTA od 800 miligrama koristi se za liječenje odraslih i djece (u dobi od 3 godine i starije, tjelesne težine najmanje 40 kilograma) koji su zaraženi HIV-om i

- prethodno nisu uzimali antiretrovirusne lijekove.
- kod pojedinih bolesnika koji su već prije koristili antiretrovirusne lijekove (to će ustanoviti Vaš liječnik).

PREZISTA se mora uzimati u kombinaciji s niskom dozom kobicistata ili ritonavira i drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek PREZISTA

Nemojte uzimati lijek PREZISTA

- ako ste **alergični** na darunavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na kobicistat ili ritonavir.
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre. Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>Avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>astemizol</i> ili <i>terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije
<i>triazolam</i> i <i>oralni</i> (uzima se kroz usta) <i>midazolam</i>	pomaže Vam spavati i/ili ublažava tjeskobu
<i>Cisaprid</i>	liječenje nekih stanja želuca
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubregom i/ili jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ili <i>sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> kao što su <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> i <i>metilergonovin</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>amiodaron</i> , <i>bepridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. abnormalni otkucaji srca
<i>lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> i <i>lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>Rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
kombinirani lijek <i>lopinavir/ritonavir</i>	ovaj lijek protiv HIV-a pripada istoj skupini kao i PREZISTA
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>Alfuzozin</i>	liječenje povećanja prostate
<i>Sildenafil</i>	liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku
<i>tikagrelor</i>	pomaže sprječavanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>Naloksegol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>Dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>Domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Nemojte kombinirati lijek PREZISTA s pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek PREZISTA.

PREZISTA neće izliječiti infekciju HIV-om.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA i dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Osobe koje uzimaju lijek PREZISTA mogu razviti kožni osip. Rijetko, ovaj osip može postati težak ili potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku kad god dobijete osip.

U bolesnika koji uzimaju lijek PREZISTA i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) se mogu javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

Objasnite liječniku svoje stanje PRIJE i TIJEKOM liječenja

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati lijek PREZISTA.
- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. PREZISTA može povišiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi

nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koje omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.

- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primjetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. PREZISTA može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kostiju krvlju). Duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, korištenje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase, između ostalog, mogu biti neki od mnogih faktora rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Stariji

PREZISTA je primjenjivana samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da s liječnikom razmotrite smijete li uzimati lijek PREZISTA.

Djeca i adolescenti

Tableta lijeka PREZISTA od 800 miligrama nije namijenjena za primjenu kod djece mlađe od 3 godine ili tjelesne težine manje od 40 kilograma.

Drugi lijekovi i PREZISTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom PREZISTA. Navedeni su gore pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek PREZISTA ni s jednim od sljedećih lijekova**“.

U većini slučajeva PREZISTA se može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini [npr. NRTI (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), NNRTI (ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), antagonisti receptora CCR5 i IF (inhibitori fuzije)]. PREZISTA s kobicistatom ili ritonavinom nije bila ispitana sa svim IP (inhibitori proteaze) i ne smije se uzimati s drugim IP HIV-a. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka PREZISTA mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *fenobarbital, fenitoin* (sprečavaju epileptičke napadaje)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (HIV infekcija)
- *rifapentin, rifabutin* (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- *sakvinavir* (HIV infekcija).

Ako uzimate lijek PREZISTA to može utjecati na učinke drugih lijekova i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolest srca), jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.

- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuje zgrušavanje krvi), jer terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmjenjene.
- *etinilestradiol/drospirenon*. PREZISTA može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonska nadomjesna terapija, jer im PREZISTA može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeca, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za prigušivanje razina kolesterola). Može biti povećan rizik oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava), s obzirom na mogućnost pojačanog terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti alternativni lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (lijek za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili srčanog i plućnog poremećaja koji se naziva plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage i postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka PREZISTA kada se primjenjuju u kombinaciji. Upozorite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (snažan lijek protiv bolova kratkotrajnog djelovanja, koji se primjenjuje u obliku injekcije kod operacija)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). Vorikonazol se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *metadon* (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- *karbamazepin, klonazepam* (za sprečavanje epileptičkih napadaja ili za liječenje određenih vrsta neurološke boli)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice)
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* kada se koristi u obliku injekcije, *zolpidem* (sedativi)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za liječenje psihijatrijskih stanja)
- *metformin* (za liječenje šećerne bolesti tipa 2).

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

PREZISTA s hranom i pićem

Vidjeti dio 3 „Kako uzimati lijek PREZISTA“.

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s ritonavinom osim ako to liječnik posebno ne odredi. Trudnice ne smiju uzimati lijek PREZISTA s kobicistatom.

Žene koje primaju lijek PREZISTA ne smiju dojit zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka PREZISTA, nemojte upravljati strojevima i ne vozite.

PREZISTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek PREZISTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Čak i ako se osjećate bolje, ne prekidajte uzimati lijek PREZISTA i kobicistat ili ritonavir bez da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Nakon što je terapija započela, dozu ili oblik doziranja lijeka ne smijete mijenjati a terapija se ne smije prekinuti bez da Vam je to savjetovao liječnik.

Tablete PREZISTA od 800 miligrama namijenjene su samo za primjenu jedanput na dan.

Doza za odrasle koji prije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Uobičajena doza lijeka PREZISTA je 800 miligrama (2 tablete lijeka PREZISTA koje sadrže 400 miligrama ili 1 tableta lijeka PREZISTA koja sadrži 800 miligrama) jedanput na dan. Lijek PREZISTA morate uzimati svaki dan i uvijek u kombinaciji sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira i s hranom. PREZISTA ne može pravilno djelovati bez kobicistata ili ritonavira i hrane. Unutar 30 minuta prije uzimanja lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira morate pojesti obrok ili nešto prigrusti. Vrsta hrane nije važna. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA i kobicistat ili ritonavir bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Upute za odrasle

- Uzimate jednu tabletu od 800 miligrama u isto vrijeme, jedanput na dan, svaki dan.
- Lijek PREZISTA uvijek uzimajte zajedno sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira.
- Lijek PREZISTA uzimajte s hranom.
- Progutajte tabletu s pićem poput vode ili mlijeka.
- Ostale lijekove protiv HIV-a koje primjenjujete istodobno s lijekom PREZISTA i kobicistatom ili ritonavinom, uzimajte prema preporuci Vašeg liječnika.
- PREZISTA oralna suspenzija od 100 miligrama po mililitru razvijena je za primjenu kod djece, ali u nekim je slučajevima mogu uzimati i odrasli.

Doza za odrasle koji su već prije uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Doza može biti:

- 800 miligrama lijeka PREZISTA (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) zajedno sa 150 miligrama kobicistata ili 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.
ILI
- 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan.

Molimo da se posavjetujete sa svojim liječnikom koja je doza za Vas odgovarajuća.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više (u kombinaciji s ritonavirom) te 12 godina i više (u kombinaciji s kobicistatom) koja teže najmanje 40 kilograma i koja nisu prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

- Uobičajena doza lijeka PREZISTA je 800 miligrama (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) zajedno sa 100 miligrama ritonavira ili 150 mg kobicistata jedanput na dan.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više (u kombinaciji s ritonavirom) te 12 godina i više (u kombinaciji s kobicistatom) koja teže najmanje 40 kilograma i koja su prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

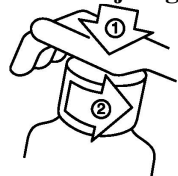
Doza može biti:

- 800 miligrama lijeka PREZISTA (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) zajedno sa 100 miligrama ritonavira ili 150 mg kobicistata jedanput na dan.
ILI
- 600 miligrama lijeka PREZISTA zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan.

Molimo razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja je prava doza za Vas.

Upute za djecu u dobi od 3 godine i više (u kombinaciji s ritonavirom) te 12 godina i više (u kombinaciji s kobicistatom) koja teže najmanje 40 kilograma

- Uzmite 800 miligrama lijeka PREZISTA (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka PREZISTA ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka PREZISTA) u isto vrijeme, jedanput na dan, svaki dan.
- Lijek PREZISTA uvijek uzimajte zajedno sa 100 miligrama ritonavira ili 150 miligrama kobicistata.
- Lijek PREZISTA uzimajte s hranom.
- Progutajte tablete s pićem poput vode ili mlijeka.
- Ostale lijekove protiv HIV-a koje primjenjujete istodobno s lijekom PREZISTA i ritonavirom ili kobicistatom uzimajte prema preporuci Vašeg liječnika.

Otvaranje sigurnosnog zatvarača za djecu

Plastična bočica ima sigurnosni zatvarač za djecu i treba ju otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka PREZISTA nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili uzeti lijek PREZISTA

Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 12 sati**, tablete morate uzeti odmah, uvijek s kobicistatom ili ritonavirom i hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 12 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira

Ako povratite **unutar 4 sata** nakon uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti drugu dozu lijeka PREZISTA i kobicistata ili ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da propustite dozu ili povratite, obratite se liječniku.

Nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Uz lijekove protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek PREZISTA. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Bile su prijavljene tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka PREZISTA liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice (pokreti crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak apetita ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebra.

Kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravirom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Stoga je važno da razgovarate s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka PREZISTA.

Ostale teške nuspojave bile su šećerna bolest (često) i upala gušterače (manje često).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ili nadutost trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- glavobolja, umor, omaglica, omamljenost, utrnulost, trnci ili bolovi u rukama ili stopalima, gubitak snage, poteškoće s usnivanjem.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u prsnom košu, promjene u elektrokardiogramu, brzi otkucaji srca
- smanjena ili nenormalna osjetljivost kože, mravci i trnci, poremećaj pažnje, gubitak pamćenja, problemi s ravnotežom
- otežano disanje, kašalj, krvarenje iz nosa, nadraženosć grla
- upala želuca ili ustiju, žgaravica, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u trbuhu, zatvor, podrigivanje
- zatajenje bubrega, bubrežni kamenci, otežano mokrenje, često ili prekomjerno mokrenje, katkad i noću

- koprivnjača, teško oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usnica ili oči), ekcem, prekomjerno znojenje, noćno znojenje, gubitak kose, akne, luskasta koža, obojenje noktiju
- bolovi u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost, bolovi u udovima, osteoporoza
- usporavanje funkcije štitnjače, može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine
- crvene ili suhe oči
- vrućica, oticanje nogu zbog nakupljanja tekućine, opća slabost, razdražljivost, bol
- simptomi infekcije, herpes simpleks
- erektilna disfunkcija, povećanje dojki
- teškoće sa spavanjem, pospanost, depresija, tjeskoba, abnormalni snovi, smanjeni spolni nagon.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubrege ili pluća]
- srčani udar, spori otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- poremećaj vida
- zimica, nenormalno osjećanje
- osjećaj smetenosti ili dezorijentacije, promijenjeno raspoloženje, nemir
- nesvjestica, epileptički napadaji, promjene ili gubitak okusa
- ranice u ustima, povraćanje krvi, upala usnica, suhe usnice, obložen jezik
- curenje nosa
- oštećenja kože, suha koža
- ukočenost mišića ili zglobova, bolovi u zglobovima s ili bez upale
- promjene nekih vrijednosti stanica ili kemijskih nalaza u Vašoj krvi. To se može vidjeti iz rezultata krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš će Vam liječnik to pojasniti. Primjer je porast broja nekih bijelih krvnih stanica
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest.

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji spadaju u istu skupinu kao i PREZISTA. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek PREZISTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

PREZISTA ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREZISTA sadrži

- Djelatna tvar je darunavir. Jedna tableta sadrži 800 miligrama darunavira (u obliku darunaviretanolata).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, kros повідon, magnezijev stearat, hipromeloza. Film-ovojnica sadrži poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran, makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk; željezov oksid, crveni (E172).

Kako PREZISTA izgleda i sadržaj pakiranja

Tamnocrvena, duguljasta, filmom obložena tableta s oznakom T s jedne strane, a 800 s druge strane. Plastična bočica s 30 tableta. PREZISTA tablete od 800 miligrama dostupne su u pakiranjima koja sadrže jednu ili tri bočice u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

PREZISTA je također dostupna i u obliku filmom obloženih tableta od 75 miligrama, 150 miligrama, 400 miligrama i 600 miligrama te u obliku oralne suspenzije od 100 miligrama po mililitru.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.