

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) milliliterenként.

Ismert hatású segédanyag: 3,43 mg metil-parahidroxibenzoát-nátrium (E219) milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió

Fehér vagy csaknem fehér, átlátszatlan szuszpenzió

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A PREZISTA alacsony dózisú ritonavirrel együtt adva és más antiretrovirális szerekkel kombinálva humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőtt betegek valamint 3 éves és legalább 15 kg testtömegű gyermek betegek kezelésére javallott (lásd 4.2 pont).

A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban a humán immundeficiencia vírus (HIV-1)-fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél és (12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os testtömegű) serdülőknél (lásd 4.2 pont).

Annak eldöntéséhez, hogy PREZISTA és kobicisztát vagy alacsony dózisú ritonavir kombinációs kezelést kezdenek-e, figyelembe kell venni, hogy a beteg korábban milyen kezeléseket részesült, és hogy a különböző hatóanyagok milyen jellegű mutációkat okoznak. A genotípus vagy fenotípus vizsgálata (ha van rá lehetőség) és a korábban alkalmazott kezelések meghatározóak a PREZISTA-kezelés alkalmazásánál (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell elindítania. A PREZISTA-kezelés elkezdése után a betegeket fel kell világosítani arról, hogy az egészségügyi szakemberrel történt egyeztetés nélkül ne változtassák meg a dózist, a gyógyszerformát és ne hagyják abba a kezelést.

A darunavir kölcsönhatásprofilja függ attól, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakokinetikai hatásfokozóként. Ezért a darunavirnak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén különböző ellenjavallatai és javaslatokai lehetnek, attól függően, hogy a vegyület hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

Adagolás

A PREZISTA-t mindig orálisan, kobicisztáttal vagy alacsony dózisú ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásfokozóval és más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, ezért az alkalmazott kobicisztát vagy ritonavir alkalmazási előírását is gondosan át kell tanulmányozni a PREZISTA-kezelés megkezdése előtt. A kobicisztát alkalmazása nem javallott napi kétszeri adagolási

rendben történő alkalmazásra vagy 12 évesnél fiatalabb és 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra.

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek

Az ajánlott adagolási séma naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal vagy naponta egyszer 100 mg ritonavirrel és táplálékkal együtt bevéve.

Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek

Az ajánlott adagolási séma naponta kétszer 600 mg, napi kétszer 100 mg ritonavirrel és táplálékkal együtt bevéve.

A naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal vagy naponta egyszer 100 mg ritonavirrel, táplálékkal együtt bevéve adagolási séma antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ok*) nélküli betegek kezelésére alkalmazható, amennyiben a HIV-1 RNS értéke < 100 000 kópia/ml és CD4+ sejtszám $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l.

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

Amennyiben a HIV-1 genotípus meghatározás nem elérhető, az ajánlott adagolási séma naponta kétszer 600 mg, naponta kétszer 100 mg ritonavirrel és táplálékkal együtt bevéve.

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült gyermekek (3 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 15 kg)

A ritonavirral vagy kobicisztáttal együtt szedett, és étellel együtt bevett PREZISTA testtömegén alapuló dózist gyermekgyógyászati betegeknél az alábbi táblázat mutatja. A PREZISTA mellett alkalmazott kobicisztát dózist 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg.

Javasolt adagolás a korábban PREZISTA-val és ritonavirral^a vagy kobicisztáttal^b még nem kezelt (3 év és betöltött 18. életév közötti) gyermekgyógyászati betegeknél^a	
Testtömeg (kg)	Dózis (naponta egyszer, étellel együtt)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir naponta egyszer
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir naponta egyszer
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir naponta egyszer vagy 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tablettá) kobicisztát ^b naponta egyszer

^a ritonavir belsőleges oldat: 80 mg/ml

^b 12 éves és idősebb serdülők

^c a szuszpenzióban történő kényelmes adagolás érdekében felkerekítve

Antiretrovirális kezelésben már részesült (3 év és betöltött 18. életév közötti, és legalább 15 kg testtömegű) gyermekek és serdülők

A naponta kétszeri PREZISTA-t ritonavirrel és táplálékkal együtt ajánlott bevenni.

Az étellel együtt bevett ritonavirral vagy kobicisztáttal szedett, napi egyszeri PREZISTA adagolási rend alkalmazható azoknál a betegeknél, akik korábban már kaptak antiretrovirális gyógyszereket, de nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik (DRV-RAM-ok)*, és akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejtszám $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l.

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

A ritonavirral vagy kobicisztáttal együtt szedett PREZISTA testtömegén alapuló dózist gyermekgyógyászati betegeknél az alábbi táblázat mutatja. A PREZISTA és az alacsony dózisu ritonavir ajánlott dózisa nem haladhatja meg a felnőttnek ajánlott dózist (600/100 mg naponta kétszer vagy 800/100 mg naponta egyszer). A kobicisztáttal együtt szedett PREZISTA dózisa a 12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os testtömegű, serdülő betegeknél naponta egyszer 800/150 mg, étellel együtt bevéve. A PREZISTA mellett alkalmazott kobicisztát dózist 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg.

PREZISTA és ritonavir^a vagy kobicisztát^b ajánlott dózisa kezelésben már részesült (3 év és betöltött 18. életév közötti) gyermekeknek		
Testtömeg (kg)	Dózis (naponta egyszer, étellel együtt)	Dózis (naponta kétszer, étellel együtt)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir naponta egyszer	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir naponta kétszer
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir naponta egyszer	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir naponta kétszer
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir naponta egyszer vagy 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tabletta) kobicisztát ^b naponta egyszer	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir naponta kétszer

^a ritonavir felsőleges szuszpenzió: 80 mg/ml

^b 12 éves és idősebb serdülők

^c a szuszpenzióban történő kényelmes adagolás érdekében felkerekítve

A retrovírus-ellenes kezelést már kapott gyermekgyógyászati betegeknél a HIV genotípus vizsgálata javasolt. Ugyanakkor, ha a HIV genotípus vizsgálat nem lehetséges, a korábban HIV-proteáz-inhibitor nem kapott gyermekgyógyászati betegeknél a PREZISTA-t (ritonavirral vagy kobicisztáttal együtt bevétel) a napi egyszeri adagolási rend szerint javasolt adni, míg a korábban HIV-proteáz-inhibitor már kapott betegeknél a ritonavirral együtt szedett PREZISTA-t a napi kétszeri adagolási rend szerint javasolt adni.

A PREZISTA felsőleges szuszpenzió olyan betegek esetén alkalmazható, akik nem képesek a PREZISTA tablettát lenyelni. A PREZISTA 75 mg-os, 150 mg-os, 400 mg-os, 600 mg-os és 800 mg-os filmtabletta formában is elérhető.

Kihagyott dózisra vonatkozó ajánlások

Az alábbi ajánlás a darunavir kobicisztát vagy ritonavir jelenlétében mutatott plazmafelezési idején és azon alapul, hogy a javasolt adagolási intervallum kb. 12 óra (naponta kétszeri adagolási rend esetén) vagy megközelítőleg 24 óra (naponta egyszeri adagolási rend esetén).

- Amennyiben napi kétszeri adagolási rendet alkalmaz: ha a beteg a szokásos időtől számított 6 órán belül elfelejti bevenni a PREZISTA és/vagy a ritonavir dózisát, utasítani kell, hogy ezt pótolja az előírt PREZISTA és ritonavir dózis étellel együtt történő minél előbbi bevételével. Ha a szokásos bevételi időt követően több mint 6 óra telik el, a kihagyott dózist a beteg ne pótolja és a továbbiakban az eredeti adagolási előírást kövesse.
- Amennyiben napi egyszeri adagolási rendet alkalmaz: ha a beteg a szokásos időtől számított 12 órán belül elfelejti bevenni a PREZISTA és/vagy a kobicisztát vagy a ritonavir dózisát, utasítani kell, hogy ezt pótolja az előírt PREZISTA és kobicisztát vagy ritonavir dózis étellel együtt történő minél előbbi bevételével. Ha a szokásos bevételi időt követően több mint 12 óra telik el, a kihagyott dózist a beteg ne pótolja és a továbbiakban az eredeti adagolási előírást kövesse.

Ha egy beteg a gyógyszer bevételét követő 4 órán belül hányana, akkor amilyen hamar csak lehet, étel fogyasztása mellett egy másik dózis PREZISTA-t kell bevennie kobicisztáttal vagy ritonavirral együtt. Ha egy beteg a gyógyszer bevételét követően több mint 4 órával hányana, akkor a betegnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik dózis PREZISTA-t kobicisztáttal vagy ritonavirral.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Ebben a populációban kevés információ áll rendelkezésre és ezért a PREZISTA-t ebben a korcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A darunavir a máj útján metabolizálódik. Enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepes fokú (Child-Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott a dózismódosítás, de az ilyen betegeknél a PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. Alkalmazása súlyos májkárosodásban a darunavir-expozíció emelkedését és a biztonságosság csökkenését eredményezheti, ezért a PREZISTA-t súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) tilos alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a darunavir/ritonavir dózisének módosítására vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont). A kobicisztátot dialízisben részesülő betegeknél nem vizsgálták, és ezért ezeknél a betegeknél nincs a darunavir/kobicisztát alkalmazására vonatkozó javaslat.

A kobicisztát gátolja a kreatinin tubuláris szekrécióját, és a szérum kreatininszint mérsékelt emelkedését és a kreatinin-clearance mérsékelt csökkenését okozhatja. Ennélfogva a kreatinin-clearance renalis eliminációs kapacitás becslésére történő alkalmazása félrevezető lehet. Ezért a kobicisztátot, mint a darunavir farmakokinetikai hatásfokozóját nem szabad elkezdni az olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb mint 70 ml/perc, ha bármelyik egyidejűleg alkalmazott szer a kreatinin-clearance alapján a dózis módosítását igényli: például az emtricitabin, lamivudin, tenofovir dizoproxil (mint fumarát, foszfát vagy szukcinát) vagy adefovir dipovoxil.

A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA nem alkalmazható gyermekeknél

- 3 éves kor alatt biztonságossági megfontolások miatt (lásd 4.4 és 5.3 pont), vagy
- 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, mivel ebben a populációban a dózist nem határozták meg kellő számú betegnél (lásd 5.1 pont).

A kobicisztáttal együtt szedett PREZISTA-t nem szabad olyan, 3 év és betöltött 12. életév közötti gyermekeknél alkalmazni, akiknek a testtömege <40 kg, mert az ezeknél a gyermekeknél alkalmazandó kobicisztát dózisének nem állapították meg (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Terhesség és a szülést követő időszak

Nem szükséges a darunavir/ritonavir dózis módosítása a terhesség és a szülést követő időszak alatt. Ezért a PREZISTA/ritonavir-t a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat (lásd 4.4, 4.6 és 5.2 pont).

A terhesség alatti 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 4.4 és 5.2 pont). Ezért a PREZISTA/kobicisztát-kezelést nem szabad elkezdni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál a nőknél, akik a PREZISTA/kobicisztát-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.4 és 4.6 pont). A PREZISTA/ritonavir megfontolható alternatívaként.

Az alkalmazás módja

A betegeket utasítani kell arra, hogy a PREZISTA-t a kobicisztáttal vagy az alacsony dózisú ritonavirrel együtt az étkezés befejezését követő 30 percn belül vegyék be. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir-expozíciót (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

A PREZISTA szuszpenziót szájon át alkalmazzák. Minden dózis előtt jól rázza fel az üveget. A szájon át történő alkalmazásra való adagoló pipettát ne használja semmilyen más gyógyszerhez.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh C stádium).

Tekintettel a darunavir, ritonavir és kobicisztát plazmakoncentrációinak várható csökkenésére és a terápiás hatás potenciális megszűnésére, az alábbi gyógyszerek bármelyikével történő egyidejű kezelés (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az akár ritonavirral, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirre érvényes:

- A lopinavir/ritonavir kombinált készítmény (lásd 4.5 pont).
- Erős CYP3A4-induktorok mint például a rifampicin és a közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények. Az egyidejű alkalmazás várhatóan csökkenti a darunavir, ritonavir és kobicisztát plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra vonatkozik, és nem a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra:

- A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A-indukcióra, mint a ritonavir hatásfokozóval kiegészített darunavir. Ellenjavallt az erős CYP3A-induktor gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás, mivel csökkenhet a kobicisztát és a darunavir plazmakoncentrációja és ez a darunavir terápiás hatásának elvesztését eredményezheti. Erős CYP3A-induktorok közé tartozik például: karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az akár ritonavirral, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir gátolja azoknak a hatóanyagoknak az eliminációját, melyeknek a clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, ami az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek emelkedett expozícióját eredményezi. Ezért az olyan gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés, amelyeknél az emelkedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel járnak, kontraindikált (az akár ritonavirral, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra érvényes). Ezek közé a hatóanyagok közé tartozik például:

- alfuzoszin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- asztemizol, terfenadin
- kolhicin, amikor vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák (lásd 4.5 pont)
- ergot alkaloid származékok (pl. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin és metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- ciszaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurazidon, pimoqid, kvetiapin, szertindol (lásd 4.5 pont)
- triazolám, orálisan alkalmazott midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámra vonatkozó figyelmeztetést lásd 4.5 pontban)
- szildenafil – pulmonális artériás hypertonia kezeléseként alkalmazva, avanafil
- szimvasztatin, lovasztatin, lomitapid (lásd 4.5 pont)
- ticagrelor (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Javasolt a virológiai válaszreakció rendszeres értékelése. Virologiai válaszreakció hiánya vagy elvesztése esetén rezisztencia vizsgálatot kell végezni.

A PREZISTA-t mindig szájon át, kobicisztáttal vagy kis dózisú ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásfokozóval, és más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban kell adni (lásd 5.2 pont). Ezért a PREZISTA-kezelés elkezdése előtt az alkalmazott kobicisztát vagy ritonavir Alkalmazási előírását el kell olvasni.

A ritonavir dózisának a 4.2 pontban javasolt dózisznál nagyobb emelése nem befolyásolta jelentősen a darunavir koncentrációját. A kobicisztát vagy ritonavir dózisának megváltoztatása nem javasolt.

A darunavir elsősorban α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik. Ez a fehérjekötődés koncentrációfüggő, ami a kötődés telíthetőségét jelzi. Ezért nem zárható ki, hogy az α_1 -glikoproteinsavhoz erősen kötődő gyógyszereket a darunavir kiszoríthatja a fehérjekötésből (lásd 4.5 pont).

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek – napi egyszeri adagolás

A napi egyszeri PREZISTA kobicisztáttal vagy alacsony dózisú ritonavirral kombinálva nem adható egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (DRV-RAM-ok) esetén vagy ha a HIV-1 RNS értéke $\geq 100\,000$ kópia/ml vagy ha a CD4+sejtszám $< 100 \times 10^6$ sejt/l (lásd 4.2 pont). Az olyan kombinációkat, melyekben az optimalizált háttér-kezelés (Optimised Background Regimen; OBR) nem kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) foglalt magában, nem vizsgálták ebben a betegcsoportban. Korlátozott adat áll rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegekkel kapcsolatban (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA nem ajánlott 3 éves kor alatti vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek (lásd 4.2 és 5.3 pont).

Terhesség

A PREZISTA/ritonavir-t a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat. Elővigyázatosság szükséges azoknál a terhes betegeknél, akiknél egyidejűleg olyan más gyógyszerek adására is szükség van, amelyek tovább csökkenthetik a darunavir-expozíciót (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A második és harmadik trimeszter alatti, napi egyszeri 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelésről kimutatták, hogy alacsony darunavir-expozíciót eredményez, és a C_{\min} -szint csökkenése megközelítőleg 90%-os (lásd 5.2 pont). A kobicisztát-szint csökken, és feltehetőleg nem biztosít kielégítő hatásfokozást. A darunavir-expozíció jelentős csökkenése virológiai sikertelenséget eredményezhet, valamint a HIV-fertőzés anyáról-gyermekre történő transzmissziójának fokozott kockázatával járhat. Ezért a PREZISTA/kobicisztát-kezelést nem szabad elkezdni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál nőknél, akik a PREZISTA/kobicisztát-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.6 pont). Az alacsony dózisú ritonavirral adott PREZISTA megfontolható alternatívaként.

Idős betegek

Mivel a PREZISTA alkalmazásával kapcsolatban korlátozott információ áll rendelkezésre 65 éves vagy ennél idősebb betegek esetében, ezért a PREZISTA-t idősebb betegeken óvatosan kell alkalmazni, mivel ebben a korcsoportban számításba kell venni a csökkent májfunkció és a kísérőbetegségek gyakoribb előfordulását és az egyéb egyidejűleg alkalmazott terápiát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos bőrreakciók

A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program során (N = 3063) a betegek 0,4%-nál súlyos bőrreakciókat jelentettek, melyeket láz és/vagy a transzaminázok szintjének emelkedése kísérhet. A DRESS-t (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta bőrkiütés) és Stevens-Johnson-szindrómát ritkán (< 0,1%), továbbá a forgalomba hozatalt követően toxicus epidermalis necrolysis és akut, generalizált exanthemás pustulosist jelentettek. A PREZISTA adását azonnal meg kell szakítani, ha súlyos bőrreakció okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek. Ezek lehetnek többek között súlyos bőrkiütés vagy lázzal járó bőrkiütés, általános gyengeség, fáradtság,

izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagok, szájnyalvóhártya léziók, conjunctivitis, hepatitis és/vagy eosinophíliá.

Gyakrabban fordult elő bőrkiütés a kezelésben már részesült olyan betegeknél, akik PREZISTA/ritonavir kombinációt és raltegravirt kaptak, mint olyan betegeknél, akik PREZISTA/ritonavir kombinációt raltegravir nélkül vagy raltegravirt PREZISTA nélkül kaptak (lásd 4.8 pont).

A darunavir molekula egy szulfonamid részt tartalmaz. A PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni ismert szulfonamid-érzékenység esetén.

Hepatotoxicitás

Gyógyszer-indukálta hepatitist (pl. akut hepatitis, cytolyticus hepatitis) jelentettek a PREZISTA esetén. A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program (N = 3063) során PREZISTA/ritonavir kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek 0,5%-nál jelentettek hepatitist. Előzetesen fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus, aktív hepatitis B vagy C fertőzést, szenvedő betegeknél fokozott a májműködési zavarok, köztük a súlyos vagy potenciálisan végzetes hepaticus nemkívánatos események kockázata. Egyidejű hepatitis B vagy C vírusellenes antivirális kezelés esetén kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazási előírását is.

Megfelelő laboratóriumi vizsgálatot kell végezni a kobicisztáttal vagy kis dóziséjú ritonavirral kombinált PREZISTA-kezelés elkezdése előtt, és a betegeket a kezelés során monitorozni kell. Az SGOT/SGPT (ASAT/ALAT)-értékek gyakoribb ellenőrzése megfontolandó az egyidejűleg krónikus hepatitisben vagy cirrhosisban is szenvedő, illetve a kezelés előtt emelkedett májenzimszinttel rendelkező betegeknél, főképpen a kobicisztáttal vagy kis dóziséjú ritonavirral kombinált PREZISTA-kezelés első néhány hónapjában.

Ha a kobicisztáttal vagy kis dóziséjú ritonavirral kombinált PREZISTA-kezelést alkalmazó betegeknél májműködési zavar megjelenésére, illetve fokozódására utaló tünet (beleértve a májenzimek szintjének klinikailag jelentős emelkedését és/vagy olyan tüneteket, mint a fáradtság, anorexia, hányinger, sárgaság, sötét vizelet, a máj nyomásérzékenysége, hepatomegalia) jelentkezik, akkor azonnal mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy abbahagyását.

Egyidejűleg fennálló kóros állapotok

Májkárosodás

A PREZISTA biztonságosságát és hatásosságát súlyos májbetegségben szenvedő betegeken nem vizsgálták, ezért a PREZISTA adása ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A szabad darunavir plazmakoncentrációjának emelkedése miatt a PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni enyhe és közepes fokú májkárosodásban (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség különös elővigyázatosságra vagy a darunavir/ritonavir dózis módosítására. Mivel a darunavir és a ritonavir nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel jelentős mértékben eltávolíthatók lennének. Ezért nincs szükség különösebb elővigyázatossági intézkedésekre vagy dózismódosításokra ezen betegek körében (lásd 4.2 és 5.2 pont). A kobicisztátot dialízis-kezelésben részesülő betegeknél nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél nincs a darunavir/kobicisztát alkalmazására vonatkozó javaslat (lásd 4.2 pont).

A kobicisztát a kreatinin tubuláris szekréciójának gátlása következtében csökkenti a számított kreatinin-clearance-et. Ezt tekintetbe kell venni, ha a kobicisztáttal együtt adott darunavirt olyan betegeknél adják, akiknél a számított kreatinin-clearance-et alkalmazzák az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer dóziséjának módosítására (lásd 4.2 pont és kobicisztát Alkalmazási előírás).

Jelenleg nincs elégséges mennyiségű adat annak meghatározására, hogy a tenofovir dizoproxil és a kobicisztát egyidejű alkalmazása a renalis mellékhatások nagyobb kockázatával jár-e, mint a tenofovir dizoproxilt kobicisztát nélkül tartalmazó kezelési rendeké.

Hemofiliás betegek

Fokozott vérzékenység előfordulását jelentették, beleértve a spontán bőr haematomákat és a haemarthrost is, A és B típusú hemofiliában szenvedő, proteáz-inhibitorral (PI) kezelt betegeken. Néhány beteg kiegészítő kezelésként VIII-as faktort is kapott. A jelentett esetek több mint felében a PI-kezelést folytatták, vagy újraindították a kezelés félbeszakítását követően. Ok-okozati összefüggést feltételeznek, bár a hatásmechanizmus még nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegek figyelmét fel kell hívni a fokozott vérzékenység lehetőségére.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Osteonecrosis

Bár az osteonecrosis etiológiájára nézve multifaktoriálisnak tekinthető (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a magasabb testtömeg indexet), előfordulását különösen előrehaladott HIV-betegség és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, röviden: CART) esetén jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmakat, az ízületek merevségét vagy mozgási nehézségeket észlelnek.

Immun-rekonstitúciós gyulladásoz szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor gyulladásoz reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunista kórokozókkal szemben, ami súlyos klinikai állapotok kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat jellemző módon a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Ide tartoznak például a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Valamennyi gyulladásoz tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. PREZISTA és alacsony dózisú ritonavir együttadása során klinikai vizsgálatokban herpes simplex és herpes zoster fellángolását figyeltek meg.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

Gyógyszerkölcsonhatások

Számos olyan interakciós vizsgálatot végeztek, ahol a darunavirt az ajánlottnál alacsonyabb dózisokban adták. Ezért feltételezhetően alábecsülték az együtt alkalmazott gyógyszerekre kifejtett hatásokat, és szükséges lehet a biztonságosság klinikai monitorozása. A más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokat lásd részletesen a 4.5 pontban.

Farmakokinetikai hatásfokozó és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

A darunavirnak eltérő a kölcsönhatásprofilja, attól függően, hogy a vegyület hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e:

- A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A indukcióra: a darunavir/kobicisztát és az erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont), és az egyidejű alkalmazása gyenge - közepesen erős CYP3A4-induktorokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont). A darunavir/ritonavir és darunavir/kobicisztát erős CYP3A-induktorokkal, mint például lopinavirral/ritonavirral, rifampicinnel és közönséges orbáncfűvet,

Hypericum perforatum-ot tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

- A ritonavirral ellentétben a kobicisztátnak nincs az enzimekre vagy a transzport proteinekre gyakorolt indukáló hatása (lásd 4.5 pont). A farmakológiai hatásfokozó ritonavirról kobicisztátra történő átállításakor a darunavir/kobicisztát-kezelés első két hete alatt elővigyázatosság szükséges, különösen akkor, ha bármelyik egyidejűleg adott gyógyszer dózisát a farmakológiai hatásfokozóként adott ritonavir alkalmazás alatt emelték vagy módosították. Ezekben az esetekben az egyidejűleg adott gyógyszer dózisának csökkentésére lehet szükség.

Efavirenz kombinációban adva hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val szuboptimális darunavir C_{\min} -t eredményezhet. Ha az efavirenz PREZISTA-val kombinációban alkalmazzák, a 600/100 mg PREZISTA/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni. Lásd a PREZISTA 75 mg, 150 mg és 600 mg tableta alkalmazási előírását (lásd 4.5 pont).

Életet veszélyeztető és fatális gyógyszerinterakciókat jelentettek kolhicinnel és a CYP3A-, illetve a P-glikoprotein erős inhibitoraival kezelt betegek esetén (P-gp; lásd 4.3 és 4.5 pont).

A PREZISTA belsőleges szuszpenzió metil-parahidroxibenzoát-nátriumot (E219) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat (késleltetett lehet).

A PREZISTA belsőleges szuszpenzió kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A darunavir kölcsönhatásprofilja attól függően eltérő lehet, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakológiai hatásfokozóként. A darunavir és egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén adott javaslatok ezért eltérőek lehetnek, attól függően, hogy a darunavir hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e (lásd 4.3 és 4.4 pont), és elővigyázatosság is szükséges a kezelés első időszaka alatt, ha a farmakológiai hatásfokozót ritonavirról kobicisztátra állítják át (lásd 4.4 pont).

A darunavir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek (ritonavir, mint farmakológiai hatásfokozó)

A darunavirt és a ritonavirt a CYP3A metabolizálja. A CYP3A aktivitását indukáló gyógyszerek várhatóan növelik a darunavir és a ritonavir clearance-ét, ami ezen vegyületek, és ennek következtében a darunavir csökkent plazmakoncentrációját eredményezi, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia lehetséges kialakulásához vezethet (lásd 4.3 és 4.4 pont). Az ellenjavallt CYP3A-induktorok közé tartozik a rifampicin, a közöséges orbáncfű és a lopinavir.

A darunavir és a ritonavir olyan, egyéb gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek gátolják a CYP3A-t, csökkentheti a darunavir és a ritonavir clearance-ét, ami a darunavir és a ritonavir emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti. Erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt, és elővigyázatosság indokolt, ezeket a kölcsönhatásokat az alábbi interakciós táblázat írja le (pl. indinavir, azol-típusú gombaellenes szerek, mint például klotrimazol).

A darunavir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek (kobicisztát, mint farmakológiai hatásfokozó)

A darunavirt és a kobicisztátot a CYP3A metabolizálja, és a CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás ezért a darunavir szubterápiás plazma-expozícióját eredményezheti. A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A-indukcióra, mint a ritonavir hatásfokozóval kiegészített darunavir: a darunavir/kobicisztát egyidejű alkalmazása erős CYP3A-induktor gyógyszerekkel (pl. közöséges orbáncfű, rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin) ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A darunavir/kobicisztát gyenge - közepesen erős CYP3A-induktorokkal (pl. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikazon és boszentán) történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd az alábbi interakciós táblázatot).

Az erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozóan ugyanezek az ajánlások érvényesek, független attól, hogy a darunavir hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e (lásd a fenti pontot).

Gyógyszerek, melyekre hatással lehet a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir

A darunavir és a ritonavir a CYP3A, CYP2D6 és P-gp inhibitora. A darunavir/ritonavir együttládása olyan gyógyszerekkel, amelyekel elsősorban a CYP3A és/vagy a CYP2D6 metabolizál vagy a P-gp transzportál, ezen gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációját okozhatja, ezáltal terápiás hatásuk és mellékhatásaik fokozódhatnak vagy elhúzódhatnak.

A hatásfokozóval kiegészített darunavir és olyan hatóanyagok együttes alkalmazása, amelyeknek az aktív metabolitja(i) a CYP3A izoenzim által keletkeznek, ezen aktív metabolit(ok) csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami ezen gyógyszerek terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet. Ezeket a gyógyszerkölsönhatásokat az alábbi „Interakció táblázat” írja le.

A darunavir/alacsony dózisu ritonavir kombináció nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes állapotokhoz vezethet (szűk terápiás index) (lásd 4.3 pont).

A ritonavir által kiváltott teljes farmakokinetikai hatásfokozódás kb. 14-szeres szisztémás darunavir expozíciót eredményezett abban az esetben, ha az egyszeri 600 mg orális darunavir dózist naponta kétszer alkalmazott 100 mg ritonavirrel kombinálták. Ezért a darunavir kizárólag farmakokinetikai hatásfokozóval adható együtt. (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 citokróm izoenzimék révén metabolizálódó gyógyszerek keverékével végzett klinikai vizsgálat a darunavir/ritonavir kombináció jelenlétében a CYP2C9 és CYP2C19 aktivitásának fokozódását és a CYP2D6 aktivitásának gátlását mutatta, mely az alacsony dózisu ritonavir jelenlétének tulajdonítható. Darunavir, ritonavir és az elsődlegesen a CYP2D6 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerek (pl. flekainid, propafenon, metoprolol) együttládása ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, mely fokozhatja vagy elnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaikat. Darunavir és ritonavir együttládása az elsődlegesen a CYP2C9 (pl. warfarin) és a CYP2C19 (pl. metadon) izoenzimék révén metabolizálódó gyógyszerekkel ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti terápiás hatásukat.

Bár a CYP2C8-ra kifejtett hatást csak *in vitro* vizsgálták, a darunavir, a ritonavir és az elsődlegesen a CYP2C8 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerek (pl. paklitaxel, roziglitazon, repaglinid) együttládása ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti terápiás hatásukat.

A ritonavir gátolja a P-glikoprotein, OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket, és ezen transzporterek szubsztrátaival történő egyidejű alkalmazása ezeknek a vegyületeknek az emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti (pl. dabigatrán-etexilát, digoxin, sztatinok és boszentán; lásd az alábbi interakciós táblázatot).

Gyógyszerek, melyekre hatással lehet a kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir

A ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra vonatkozó ajánlások hasonlóak a kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra vonatkozó ajánlásokhoz, a CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, OATP1B1 és OATP1B3 szubsztrátok tekintetében (lásd a fenti pontban bemutatott ellenjavallatokat és javaslatokat). A kobicisztát 150 mg darunavir 800 mg-mal együtt, naponta egyszer adva hasonló módon fokozza a darunavir farmakokinetikai paramétereit, mint a ritonavir (lásd 5.2 pont).

A ritonavirral ellentétben a kobicisztát nem indukálja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy UGT1A1 enzimeket. A kobicisztátra vonatkozó további információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Interakció táblázat

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az interakciós vizsgálatok egy részét (az alábbi táblázatban #-tel jelölve) a darunavir javasolt dózisénaál alacsonyabb dózissokkal vagy eltérő adagolási renddel végezték (lásd 4.2 pont). Ezért előfordulhat, hogy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre gyakorolt hatások túl alacsonyra lettek becsülve, és a klinikai biztonságosság monitorozása lehet indokolt.

A darunavir kölcsönhatásprofilja függ attól, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakokinetikai hatásfokozóként. Ezért a darunavirnak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén különböző javaslatok lehetnek, attól függően, hogy a vegyület hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e. Ugyanazok az ajánlások érvényesek, kivéve, ha kifejezetten más kerül jelzésre. A kobicisztátra vonatkozó további információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

A darunavir/ritonavir és az antiretrovirális és nem-antiretrovirális gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat az alábbi táblázat tartalmazza. Minden egyes farmakokinetikai paraméterre vonatkozó nyíl iránya a geometriai átlagarány 90%-os megbízhatósági intervallumán alapul, és (\leftrightarrow), ha a 80-125%-os tartományba, (\downarrow), ha az alá és (\uparrow), ha a fölé esik (nincs adat "NA").

Az alábbi táblázatban a specifikus farmakokinetikai hatásfokozó megnevezésre kerül, ha az ajánlások eltérőek. Amikor az ajánlások az alacsony dózissú ritonavirral vagy kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA esetén azonosak, akkor a „hatásfokozóval kiegészített PREZISTA” kifejezés kerül alkalmazásra.

Az alábbi, gyógyszer-interakciós példákat bemutató lista nem teljes, ezért minden, a PREZISTA-val együtt adott gyógyszer kísérőiratát el kell olvasni a metabolizmus útjával, interakciós útvonalakkal, potenciális kockázatokkal, és az együttadásra vonatkozó megfelelő intézkedésekkel kapcsolatos információkért.

INTERACIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL ÉS ADAGOLÁSI AJÁNLÁSOK		
Gyógyszerkészítmény példák terápiás csoport szerint	Interakció Geometriai átlagarány (%)	Ajánlások az együttadásra vonatkozóan
HIV-ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK		
<i>Integráz lánctranszfer gátlók</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C _{24h} \downarrow 38% dolutegravir C _{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Keresztezett elrendezésű vizsgálati összehasonlítás a meglévő farmakokinetikai adatokkal	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a dolutegravir dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Raltegravir	Egyes klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a raltegravir a darunavir plazmakoncentráció mérsékelt csökkenését okozhatja.	Jelenlegi ismereteink szerint a raltegravirnak a darunavir plazmakoncentrációragyakorolt hatása nem tűnik klinikailag jelentősnek. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA raltegravirral együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.

Nukleo(z)tíd reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)		
Didanozin naponta 1 × 400 mg	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C _{min} NA didanozin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA didanozinnal együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A didanozint éhgyomorra kell alkalmazni, ezért az étellel együtt bevett hatásfokozóval kiegészített PREZISTA adása előtt 1 órával vagy azután 2 órával kell alkalmazni.
Tenofovir dizoproxil naponta 1 × 245 mg	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir az MDR-1 transzportra gyakorolt hatás a vesetubulusokban)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a tenofovir dizoproxil együttadásakor ajánlott lehet a veseműködés monitorozása, különösen szisztémás betegség vagy vesebetegség fennállása esetén vagy ha a beteg nephrotoxikus szereket kap. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA csökkenti a kreatinin-clearance-et. Olvassa el a 4.4 pontot, ha a tenofovir dizoproxil dózismódosításához a kreatinin-clearance-et alkalmazzák.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Az emtricitabin/tenofovir alafenamid javasolt dózisa 200/10 mg naponta egyszer, ha hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val alkalmazzák.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nem vizsgálták. Tekintettel az egyéb NRTI szerek eltérő eliminációs útjára, melyek közül a zidovudin, emtricitabin, sztavudin, lamivudin elsősorban a vesén keresztül választódnak ki, az abakavir metabolizmusában pedig a CYP450 nem játszik szerepet, ezek a gyógyszerek nem valószínű, hogy kölcsönhatásba lépnek a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val.	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA ezekkel az NRTI szerekkel együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA csökkenti a kreatinin-clearance-et. Olvassa el a 4.4 pontot, ha az emtricitabin vagy a lamivudin dózismódosításához a kreatinin-clearance-et alkalmazzák.

<i>Nem nukleo(z)t id reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)</i>		
Efavirenz naponta 1 × 600 mg	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↓ 31% # darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz CYP3A gátlásból származóan) (↓ darunavir CYP3A serkentésből származóan)	Az emelkedett efavirenz- expozícióval összefüggésbe hozható központi idegrendszeri toxicitás klinikai monitorozása javasolt PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció és efavirenz együttadásakor. Efavirenz kombinációban adva naponta egyszer 800 /100 mg PREZISTA/ritonavirrel szuboptimális darunavir C _{min} -t eredményezhet. Ha az efavirenzet PREZISTA/ritonavir kombinációban alkalmazzák, 600/100 mg a PREZISTA/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Etravirin naponta 2 × 100 mg	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Az alacsony dózisú ritonavirrel kombinált PREZISTA dózismódosítás nélkül adható együtt naponta kétszer adott 200 mg etravirinnel. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Nevirapin naponta 2 × 200 mg	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% # darunavir: koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek (↑ nevirapin CYP3A gátlásból származóan)	PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció és a nevirapin adható együtt dózismódosítás nélkül. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin naponta 1 × 150 mg	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	A rilpivirin dózismódosítás nélkül kombinálható a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val.

HIV proteáz-inhibitorok PI-k) (további alacsony dózisú ritonavir együttadása nélkül) †		
Atazanavir naponta 1 × 300 mg	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: naponta 1 × 300/100 mg atazanavir/ritonavir összehasonlítása naponta 1 × 300 mg atazanavir és naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir kombinációjával. Darunavir: naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 1 × 300 mg atazanavir kombinációjával.</p>	<p>Az atazanavir dózismódosítás nélkül kombinálható a PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel.</p> <p>A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-t nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).</p>
Indinavir naponta 2 × 800 mg	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: naponta 2 × 800/100 mg indinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 800/400/100 mg indinavir/darunavir/ritonavirrel Darunavir: naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 800 mg indinavir kombinációjával.</p>	<p>Indinavir és PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttadásakor intolerancia esetén indokolt lehet az indinavir dózisának napi 2 × 800 mg-ról napi 2 × 600 mg-ra való csökkentése.</p> <p>A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-t nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).</p>
Szakinavir naponta 2 × 1000 mg	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↑ 17% szakinavir AUC ↓ 6% szakinavir C_{min} ↓ 18% szakinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Szakinavir: naponta 2 × 1000/100 mg szakinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 1000/400/100 mg szakinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 1000 mg szakinavir kombinációjával.</p>	<p>A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációt nem ajánlott szakinavirral együtt alkalmazni.</p> <p>A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-t nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).</p>

HIV proteáz-inhibitorok (PI-k) (alacsony dózissal ritonavirrel együtt) †		
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 400/100 mg	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{max} ↓ 21% [‡]	A 40%-kal csökkent darunavir-expozíció (AUC) miatt a kombináció megfelelő dózisait még nem állapították meg. Ezért a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a lopinavir/ritonavir kombinált készítmény egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 533/133.3 mg	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] nem dózishoz igazított értékek alapján	
CCR5 ANTAGONISTA		
Maravirok naponta 2 × 150 mg	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C _{min} NA maravirok C _{max} ↑ 129% darunavir, ritonavir koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek	A maravirok dózisa legyen naponta 2 × 150 mg, ha hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val alkalmazzák egyidejűleg.
α1-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTA		
Alfuzozin	Elméleti megfontolások alapján a PREZISTA várhatóan növeli az alfuzozin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és alfuzozin együttdadása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
ANAESTHETICUM		
Alfentanil	Nem vizsgálták. Az alfentanil metabolizmusát a CYP3A mediálja, és így gátolhatja a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA.	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val történő egyidejű alkalmazás az alfentanil dózisének csökkentését teheti szükségessé, és szükségessé teszi a tartós vagy késleltetett légzésdepresszió kockázatának monitorozását.
ANTIANGINÁS/ANTIARITMIÁS SZEREK		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (szisztémásan adott) Mexiletin Propafenon	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek az antiarrhythmiaszereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A és/vagy CYP2D6-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt, és ha rendelkezésre áll, ezeknél az antiarrhythmiaszereknél a terápiás koncentráció monitorozása javasolt, amikor hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin együttdadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Digoxin egyszeri 0,4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin P-gp valószínű gátlásból származóan)	Mivel a digoxin terápiás indexe szűk, a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA terápiában részesülő betegnél javasolt a digoxin-kezelést a lehető legalacsonyabb dózissal kezdeni. A digoxin dózisének óvatosan kell titrálni a kívánt klinikai hatás eléréseig, figyelembe véve a beteg általános állapotát.

ANTIBIOTIKUMOK		
Klaritromicin naponta 2 × 500 mg	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromicin koncentrációja nem volt kimutatható, amikor PREZISTA-val/ritonavirrel kombinálták. (↑ klaritromicin a CYP3A gátlásból és a lehetséges P-gp-gátlásból származóan)	Óvatosan kell eljárni, amikor a klaritromicint hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val kombinálják. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél a klaritromicin esetén el kell olvasni az Alkalmazási előírásban a javasolt adagolást.
ANTIKOAGULÁNS/THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ		
Apixabán Rivaroxabán	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-nak ezekkel az antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti az antikoagulánsoknak a koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA alkalmazása nem javasolt egy olyan direkt orális antikoagulánssal (DOAC), mely a CYP3A4-en metabolizálódik és a P-gp-vel transzportálódik, mert ez fokozott vérzési kockázathoz vezethet.
Dabigatrán-etexilát Edoxabán	dabigatrán-etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg egyszeri dózis:</u> dabigatrán AUC ↑ 72% dabigatrán C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg naponta egyszer:</u> dabigatrán AUC ↑ 18% dabigatrán C _{max} ↑ 22% <u>darunavir/kobicisztát 800/150 mg egyszeri dózis:</u> dabigatrán AUC ↑ 164% dabigatrán C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer:</u> dabigatrán AUC ↑ 88% dabigatrán C _{max} ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: A PREZISTA/rtv DOAC-kal történő együttes alkalmazása esetén klinikai monitorozás és/vagy a DOAC, ideértve a dabigatrán-etexilátot és az edoxabánt is, dóziscsökkentése megfontolandó, ha a P-gp-vel transzportálódó DOAC nem metabolizálódik a CYP3A4-en. Darunavir/kobicisztát: A PREZISTA/kobi DOAC-kal történő együttes alkalmazása esetén, ideértve a dabigatrán-etexilátot és az edoxabánt is, klinikai monitorozás és dóziscsökkentés szükséges, ha a P-gp-vel transzportálódó DOAC nem metabolizálódik a CYP3A4-en.
Ticagrelor	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA ticagrelorral történő együttes alkalmazása növelheti a ticagrelor koncentrációját (CYP3A és/vagy P-glükoprotein gátlás).	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA ticagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klopidogréll	Nem vizsgálták. A klopidogréll együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val várhatóan csökkenti a klopidogréll aktív metabolitjának plazmakoncentrációját, ami csökkentheti a klopidogréll thrombocyta-aggregáció-gátló aktivitását.	A klopidogréll együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val nem javasolt. Más, olyan thrombocyta-aggregáció-gátlók alkalmazása javasolt (pl. prazugrel), amit nem befolyásol a CYP-gátlás vagy -indukció.

Warfarin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a warfarin koncentrációit.	A nemzetközi normalizált hányados (INR) monitorozása szükséges, ha a warfarint hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val kombinálják.
ANTIKONVULZÍV SZEREK		
Fenobarbitál Fenitoin	Nem vizsgálták. A fenobarbitál és a fenitoin várhatóan csökkentik a darunavir és farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját (CYP450 enzimek indukciója)	A PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir-kezelés nem kombinálható ezekkel a gyógyszerekkel. Ezeknek a gyógyszereknek PREZISTA-val/kobicisztáttal való alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Karbamazepin naponta 2 × 200 mg	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	A PREZISTA/ritonavir kombináció adagolásának módosítása nem ajánlott. Ha a PREZISTA/ritonavir kombináció és a karbamazepin egyidejű adása szükséges, a betegeknél figyelni kell a karbamazepinnel összefüggő lehetséges mellékhatásokat. A karbamazepin-koncentrációt monitorozni kell, és a dózist a megfelelő válasz eléréséig kell titrálni. A megfigyelések alapján a karbamazepin dózisának 25-50%-os csökkentésére lehet szükség a PREZISTA/ritonavir kombináció mellett. A karbamazepin és a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klonazepám	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA klonazepámmal történő együttes alkalmazása növelheti a klonazepám koncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-t klonazepámmal adják együtt.

ANTIDEPRESSZÁNSOK		
<p>Paroxetin naponta egyszer 20 mg</p> <p>Szertralin naponta egyszer 50 mg</p> <p>Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon</p>	<p>paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C_{min} ↓ 37% paroxetin C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ szertralin AUC ↓ 49% szertralin C_{min} ↓ 49% szertralin C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔</p> <p>A PREZISTA/ritonavir kombinációval kapcsolatos adatokkal szemben a, PREZISTA/kobicisztát emelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a plazmakoncentrációját (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás).</p> <p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-nak ezekkel az antidepresszánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a koncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)</p>	<p>Ha antidepresszánsokat hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adnak együtt, a javasolt módszer az antidepresszáns dózisának az antidepresszánsra adott válaszreakció klinikai értékelésén alapuló dózisztitrálás. Emellett azoknál a betegeknél, akik ezeknek az antidepresszánsoknak a stabil dózisait alkalmazzák, és hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-kezelést kezdenek, az antidepresszánsra adott válaszreakció monitorozása szükséges.</p> <p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és ezeknek az antidepresszánsoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és az antidepresszáns dózisának módosítására lehet szükség.</p>
ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin	Nem vizsgálták. Elméleti megfontolások alapján a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA várhatóan növeli a metformin plazmakoncentrációját. (MATE1-gátlás)	A beteg gondos monitorozása és a metformin dózisának módosítása javasolt a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-t szedő betegeknél. (nem érvényes a ritonavirral egyidejűleg alkalmazott PREZISTA esetén)
ANTIEMETIKUMOK		
Domperidon	Nem vizsgálták.	A domperidon együttadása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val ellenjavallt.
ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Vorikonazol	Nem vizsgálták. A ritonavir csökkentheti a vorikonazol plazmakoncentrációit. (CYP450 enzimek indukálása)	A vorikonazol nem adható együtt a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val, csak abban az esetben, ha az előny/kockázat arány mérlegelése alapján a vorikonazol alkalmazása indokolt.
	A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-val történő együttes adásakor a vorikonazol-koncentrációk növekedhetnek vagy csökkenhetnek. (CYP450 enzimek gátlása)	

Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Pozakonazol Klotrimazol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA növelheti a gombaellenes szerek plazmakoncentrációját, és a pozakonazol, izavukonazol, itrakonazol vagy flukonazol növelheti a darunavir koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás) Nem vizsgálták. A klotrimazol egyidejű szisztémás alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val növelheti a darunavir és/vagy klotrimazol plazmakoncentrációit. Darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (populációs farmakokinetikai modell alapján)	Elővigyázatosság indokolt és klinikai monitorozás javasolt. A napi itrakonazol dózis nem haladhatja meg a 200 mg-ot, ha együttes alkalmazás szükséges.
KÖSZVÉNYELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Kolhicin	Nem vizsgálták. A kolhicin egyidejű szisztémás alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val növelheti a kolhicin-expozíciót. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A kolhicin dózisének csökkentése, illetve a kolhicin kezelés megszakítása javasolt a normál vesefunkciójú vagy májfunkciójú betegek esetén, ha hatásfokozóval kiegészített PREZISTA adása szükséges. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és kolhicin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
MALÁRIAELLENES SZEREK		
Artemether/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 dózis: 0., 8., 24., 36., 48. és 60. órában	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihidroartemizinin AUC ↓ 18% dihidroartemizinin C _{min} ↔ dihidroartemizinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és artemether/lumefantrin kombináció a dózis módosítása nélkül alkalmazható, azonban a lumefantrin expozíció emelkedése miatt, a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni.

ANTIMYCOBACTERIALIS SZEREK		
Rifampicin Rifapentin	Nem vizsgálták. A rifapentin és a rifampicin erős CYP3A4-induktorok, és kimutatták, hogy az egyéb proteáz-inhibitorok koncentrációjának lényeges csökkenését okozza, amely virológiai kudarchoz és rezisztencia kialakulásához vezethet (CYP450 enzim-indukció). A csökkent expozíció ellensúlyozására tett kísérletek során az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott egyéb proteáz-inhibitorok dózisának növelésekor májreakciók nagy gyakoriságát figyelték meg a rifampicinnel.	A rifapentin és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA kombinációja nem javasolt. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA kombinációja rifampicinnel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin másodnaponta 1 × 150 mg	<p>rifabutin AUC^{**} ↑ 55% rifabutin C_{min}^{**} ↑ NA rifabutin C_{max}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit)</p> <p>Az interakciós vizsgálatban a rifabutin napi szisztémás expozíciója az önmagában adott napi egyszeri 300 mg-os kezelés, illetve PREZISTA/ritonavirrel (naponta 2 × 600/100 mg) kombinációban másodnaponta egyszer adott 150 mg-os kezelés esetén hasonló volt, a 25-O-dezacetil-rifabutin aktív metabolit napi expozíciójának kb. 10-szeres növekedése mellett. Továbbá a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) összességének AUC-értéke 1,6-szeresére növekedett, míg a C_{max} hasonló maradt. A napi egyszeri 150 mg-os referencia dózissal való összehasonlítás adatai hiányoznak.</p> <p>(A rifabutin a CYP3A induktora és szubsztrátja.) A darunavir szisztémás expozíciójának növekedését figyelték meg, ha a PREZISTA/100 mg ritonavir-kezeléssel egyidejűleg rifabutint alkalmaztak (másodnaponta egyszer 150 mg).</p>	<p>A ritonavirral egyidejűleg alkalmazott PREZISTA kombinációt kapó betegeknél a 300 mg/nap szokásos rifabutin dózis 75%-os csökkentése (azaz másodnaponta egyszer 150 mg rifabutin) és a rifabutinnal összefüggő nemkívánatos hatások fokozott monitorozása indokolt. Amennyiben biztonságossági kérdések merülnek fel, a rifabutin adagolása közötti időszak további meghosszabbítását és/vagy a rifabutin szintek monitorozását meg kell fontolni. Figyelembe kell venni a HIV-fertőzött betegek tuberkulózisának megfelelő kezelésére vonatkozó hivatalos szakmai útmutatót.</p> <p>A PREZISTA/ritonavir biztonságossági profilja alapján a darunavir expozíciójának rifabutin jelenlétében történő növekedése nem indokolja a PREZISTA/ritonavir dózisának módosítását. Farmakokinetikai modellezés alapján ez a 75%-os adagolás csökkentés akkor is alkalmazható, ha a betegek a rifabutint 300 mg/nap dózistól eltérő dózisban kapják.</p> <p>A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA és rifabutin együttes adása nem javasolt.</p>

DAGANATELLENES SZEREK		
Dazatinib Nilotinib Vinblasztin Vinkrisztin Everolimusz Irinotekán	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek a daganatellenes szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, amikor hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg, ami az ezekkel a szerekkel rendszerint járó nemkívánatos események potenciális gyakoribbá válását eredményezi. Ezen daganatellenes szerek egyikének hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val történő kombinálásakor elővigyázatosság javasolt. Az everolimusz vagy irinotekán és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása nem javasolt.
ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK		
Kvetiapin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA együttadása kvetiapinnal ellenjavallt, mivel ez növelheti a kvetiapin-összefüggő toxicitást. A kvetiapin emelkedett koncentrációi kómához vezethetnek (lásd 4.3 pont).
Perfenazin Riszperidon Tioridazin Lurazidon Pimozid Szertindol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-, CYP2D6- és/vagy P-gp-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val történő egyidejű alkalmazásakor ezen gyógyszerek dózisának a csökkentésére lehet szükség. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a lurazidon, pimozid vagy szertindol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
β-BLOKKOLÓK		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek a β-blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA β-blokkolókkal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt. A β-blokkolók alacsonyabb dózisban történő alkalmazása mérlegelendő.
KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan emelheti a kalcium-csatorna blokkolók plazmakoncentrációit. (CYP3A és/vagy CYP2D6 gátlás)	A terápiás hatás és a mellékhatások gondos klinikai monitorozása ajánlott, ha ezen gyógyszereket a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val egyidejűleg alkalmazzák.

KORTIKOSZTEROIDOK		
Elsődlegesen a CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidok (köztük a betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamkinolon)	<p>Flutikazon: egy klinikai vizsgálatban, ahol naponta 2 × 100 mg ritonavir kapszula mellett intranazálisan 50 µg flutikazon-propionátot (naponta négyszer) alkalmaztak 7 napon át egészséges önkénteseken, a flutikazon-propionát plazmakoncentrációi jelentősen emelkedtek, miközben az intrinsic kortizolszintek megközelítőleg 86%-kal (90%-os konfidencia intervallum: 82-89%) csökkentek. Kifejezettebb hatás várható a flutikazon inhalációs alkalmazása során. A ritonavir és az inhalációs vagy intranazális flutikazon együttes alkalmazása során a kortikoszteroid szisztémás hatásait jelentették, így Cushing szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót. A flutikazon magas szisztémás expozíciójának hatása a ritonavir plazmaszintjeire nem ismert.</p> <p>Más kortikoszteroidok: interakciót nem vizsgáltak. Ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációja megnövekedhet, amikor hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják együtt, ami csökkent szérumszintet eredményez.</p>	<p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA együttdadása olyan kortikoszteroidokkal (minden alkalmazási mód esetén), amelyek a CYP3A útján metabolizálódnak, megnövelheti a szisztémás kortikoszteroid hatások kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót is.</p> <p>CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidokkal történő együttdadás nem ajánlott, csak abban az esetben, ha a kezelés várhatóan nagyobb előnnyel jár a beteg számára, mint a kockázat, mely esetben a betegnek a szisztémás kortikoszteroid hatások monitorozása szükséges.</p> <p>Különösen hosszú távú használat céljából megfontolandó olyan alternatív kortikoszteroidok alkalmazása, melyek metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól, pl. beklometazon.</p>
Dexametazon (szisztémás)	Nem vizsgálták. A dexametazon csökkentheti a darunavir plazmakoncentrációját. (CYP3A indukció)	A szisztémás dexametazont óvatosan kell alkalmazni a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val.
ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Boszentán	<p>Nem vizsgálták. A boszentán és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása növelheti a boszentán plazmakoncentrációit.</p> <p>A boszentán várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)</p>	<p>A PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombinációval történő együttes adásakor a beteg boszentán-tolerabilitását monitorozni kell.</p> <p>A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA és boszentán együttes adása nem javasolt.</p>
HEPATITIS C-VIRUS (HCV) KÖZVETLENÜL HATÓ VIRUSELLENES SZEREK		
<i>NS3-4A proteázgátlók</i>		
Elbasvir/grazoprevir	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA megnövelheti a grazoprevir expozícióját. (CYP3A és OATP1B gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és elbasvir/grazoprevir egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Glekaprevir/pibrentaszvir	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA fokozhatja a glekaprevir- és a pibrentaszvir-expozíciót. (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B1/3 gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a glekaprevir / pibrentaszvir együttes alkalmazása nem javasolt.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. A közönséges orbáncfű várhatóan csökkenti a darunavir vagy farmakológiai hatásfokozói plazmakoncentrációit. (CYP450 indukció)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA kezeléssel egyidejűleg nem szabad közönséges orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó készítményt alkalmazni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már szed közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítményt, akkor annak szedését le kell állítani, és a víruszinteket lehetőség szerint ellenőrizni kell. A darunavir (és a ritonavir) expozíció megnövekedhet a közönséges orbáncfű-kezelés leállításakor. Az indukciós hatás a közönséges orbáncfű-kezelés abbahagyása után még legalább 2 hétig fennállhat.
HMG CO-A REDUKTÁZGÁTLÓK		
Lovasztatin Szimvasztatin	Nem vizsgálták. A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja várhatóan jelentősen megemelkedik a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val való együttadáskor. (CYP3A gátlás)	A lovasztatin és a szimvasztatin megemelkedett plazmakoncentrációi myopathiát, beleértve a rhabdomyolysist is, okozhatnak. Ezért a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása ellenjavallt lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin naponta 1 × 10 mg	atorvasztatin AUC ↑ 3-4-szeres atorvasztatin C _{min} ↑ ≈5,5-10-szeres atorvasztatin C _{max} ↑ ≈2-szeres #darunavir/ritonavir atorvasztatin AUC ↑ 290% ^Ω atorvasztatin C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvasztatin C _{min} ND ^Ω ^Ω darunavir/kobicisztat 800/150 mg kombinációval	Amennyiben az atorvasztatin és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása javasolt, a kezelést az atorvasztatin naponta 1 × 10 mg-os dóziséval ajánlott kezdeni. A klinikai választól függően fokozatosan lehet emelni az atorvasztatin dózisát.
Pravasztatin egyszeri 40 mg	pravasztatin AUC ↑ 81% [¶] pravasztatin C _{min} NA pravasztatin C _{max} ↑ 63% [¶] az egyének korlátozott hányadában legfeljebb 5-szörös emelkedést váltott ki	Amennyiben indokolt a pravasztatin és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb pravasztatin dózissal kell kezdeni és a dózist titrálni kell a kívánt klinikai hatás eléréséig, a biztonságosság monitorozása mellett.

Rozuvasztatin naponta 1 × 10 mg	<p>rozuvasztatin AUC ↑ 48% rozuvasztatin C_{max} ↑ 144% publikált adatok alapján darunavir/ritonavir kombinációval</p> <p>rozuvasztatin AUC ↑ 93%[§] rozuvasztatin C_{max} ↑ 277%[§] rozuvasztatin C_{min} ND[§] [§] darunavir/kobicisztat 800/150 mg kombinációval</p>	Amennyiben indokolt a rozuvasztatin és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb rozuvasztatin dózissal kell kezdeni és a dózist, a biztonságosság monitorozása mellett, a kívánt klinikai hatás eléréséig emelni kell.
EGYÉB LIPIDSZINTET MÓDOSÍTÓ SZEREK		
Lomitapid	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli a lomitapid expozícióját, ha együttesen alkalmazzák. (CYP3A-gátlás).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Ranitidin naponta 2x 150 mg	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA a dózis módosítása nélkül alkalmazható H ₂ -receptor antagonistákkal együtt.
IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz Everolimusz	Nem vizsgálták. Ezeknek az immunszuppresszánsoknak az expozíciója növekedni fog, amikor hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg. (CYP3A-gátlás).	<p>Az immunszuppresszív szer terápiás monitorozását el kell végezni, amennyiben egyidejű alkalmazásra kerül sor.</p> <p>Az everolimusz és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása nem javasolt.</p>
INHALÁLT BÉTA AGONISTÁK		
Szalmeterol	Nem vizsgálták. A szalmeterol hatásfokozóval kiegészített darunavirral történő egyidejű alkalmazása növelheti a szalmeterol plazmakoncentrációit.	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA együttes adása szalmeterollal nem ajánlott. A kombináció növelheti a szalmeterol cardiovascularis mellékhatásainak kockázatát, beleértve a QT-távolság megnyúlását, a palpitációt, illetve a sinus tachycardiát.
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK / OPIOID FÜGGŐSÉG KEZELÉSE		
Metadon egyedi dózis, napi 1 × 55-150 mg-os tartományban	<p>R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C_{min} ↓ 15% R(-) metadon C_{max} ↓ 24%</p> <p>Ezzel szemben előfordulhat, hogy a PREZISTA/kobicisztát emeli a metadon plazmakoncentrációit (lásd kobicisztát Alkalmazási előírás).</p>	A metadon dózisát nem kell módosítani, ha egyidejű adását kezdik hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val. Azonban a metadon dózis módosítására lehet szükség hosszabb idejű együttadás esetén. Ezért klinikai monitorozás ajánlott, mivel a fenntartó terápiát néhány betegnél esetleg módosítani kell.
Buprenorfin/naloxon naponta 1 × 8/2 mg–16/4 mg	<p>buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C_{min} ↔ buprenorfin C_{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C_{min} ↑ 71% norbuprenorfin C_{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C_{min} NA naloxon C_{max} ↔</p>	A norbuprenorfin farmakokinetikai paraméterei emelkedésének klinikai jelentőségét még nem állapították meg. A buprenorfin dózisének módosítására valószínűleg nincs szükség, ha hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják együtt, de az opioid toxicitás jeleinek gondos klinikai monitorozása ajánlott.

Fentanil Oxikodon Tramadol	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA növelheti ezeknek a fájdalomcsillapítóknak a plazmakoncentrációját (CYP2D6 és/vagy CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-t és ezeket a fájdalomcsillapítókat együttesen alkalmazzák.
ÖSZTROGÉN ALAPÚ FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Droszpirenon Etinilösztadiol (3 mg/0,02 mg naponta egyszer)	droszpirenon AUC ↑ 58% [€] droszpirenon C _{min} ND [€] droszpirenon C _{max} ↑ 15% [€] etinilösztadiol AUC ↓ 30% [€] etinilösztadiol C _{min} ND [€] etinilösztadiol C _{max} ↓ 14% [€] [€] darunavir/kobicisztát kombinációval	PREZISTA és egy droszpirenon-tartalmú készítmény együttadása esetén klinikai monitorozás javasolt, a hyperkalaemia lehetősége miatt.
Etinilösztadiol Noretindron naponta 1 × 35 µg/1 mg	etinilösztadiol AUC ↓ 44% ^β etinilösztadiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilösztadiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron C _{min} ↓ 30% ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β darunavir/ritonavir kombinációval	Ösztrogén alapú fogamzásgátlók és hatásfokozóval kiegészített PREZISTA együttadásakor alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátlást kell alkalmazni. Az ösztrogéneket hormonpótló terápiaként alkalmazó betegeknél az ösztrogénhiány jeleinek klinikai megfigyelése szükséges.
OPIÁT-ANTAGONISTÁK		
Naloxegol	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és naloxegol együttadása ellenjavallt.

5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)		
<p>Erectilis dysfunkció kezeléseként: Avanafil Szildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>Egy interakciós vizsgálatban[#] hasonló szisztémás sildenafil expozíciót figyeltek meg, ha egyszeri 100 mg szildenafilt önmagában vagy ha egyszeri 25 mg szildenafilt PREZISTA/alacsony dóziséjú ritonavir kombinációval együtt alkalmaztak.</p>	<p>Az avanafil és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA kombináció alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p> <p>Az erectilis dysfunkció kezeléseként alkalmazott egyéb PDE-5 gátlók hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val történő egyidejű alkalmazásakor óvatosság szükséges. Ha a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val egyidejűleg sildenafil, vardenafil vagy tadalafil adása szükséges, az ajánlott dózis nem haladhatja meg szildenafilnál az egyszeri 25 mg-ot 48 óránként, a vardenafilnál az egyszeri 2,5 mg-ot 72 óránként, a tadalafilnál pedig az egyszeri 10 mg-ot 72 óránként.</p>
<p>Pulmonális artériás hipertonia kezeléseként: Szildenafil Tadalafil</p>	<p>Nem vizsgálták. A pulmonális artériás hipertonia kezeléséként alkalmazott szildelafil vagy tadelafil egyidejű alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val növelheti a szildelafil és tadelafil plazmakoncentrációit. (CYP3A-gátlás)</p>	<p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val egyidejűleg, a pulmonális artériás hipertonia kezelésére alkalmazott szildelafil biztonságos és hatásos dóziséjét nem határozták meg.</p> <p>A sildenafildal összefüggő mellékhatások (beleértve: látászavar, hypotensio, elhúzódó erectio, ájulás) lehetősége emelkedett.</p> <p>Ezért a pulmonális artériás hipertonia kezeléséként alkalmazott szildelafil egyidejű adása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val ellenjavallt. (lásd 4.3 pont).</p> <p>A pulmonális artériás hipertonia kezeléséként alkalmazott tadalafil egyidejű adása a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val nem javasolt.</p>
PROTONPUMPA GÁTLÓK		
<p>Omeprazol naponta 1 × 20 mg</p>	<p>[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔</p>	<p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA a dózis módosítása nélkül alkalmazható protonpumpa gátlókkal együtt.</p>

SZEDATÍVUMOK/HYPNOTICUMOK		
Buszpiro Klorazepát Diazepám Esztazolám Flurazepám Midazolám (parenterálisan adott) Zolpidem Midazolám (<i>per os</i> adott) Triazolám	Nem vizsgálták. A szedatívumok/hypnoticumok nagymértékben a CYP3A metabolizálja. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása nagymértékben növelheti ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációját. Ha a parenterális midazolámot hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg, az nagymértékben növelheti ennek a benzodiazepinnek a koncentrációját. A parenterális midazolám és egyéb proteáz-inhibitorok egyidejű alkalmazásából származó adatok a midazolám plazmaszintjének esetleg 3-4-szeres növekedésére utalnak.	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a szedatívumok/hypnoticumok alacsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő. Ha a parenterális midazolámot hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg, azt intenzív osztályon vagy hasonló, olyan környezetben kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén biztosítható a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő gyógyszeres kezelés. A midazolám dózismódosítása mérlegelendő, különösen akkor, ha több mint egyetlen dózis kerül beadásra. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA triazolámmal vagy <i>per os</i> midazolámmal történő együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
EJACULATIO PRAECOX KEZELÉSE		
Dapoxetin	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és dapoxetin együttdadása ellenjavallt.
UROLOGIAI GYÓGYSZEREK		
Fezoterodin Szolifenacin	Nem vizsgálták.	Kellő körültekintéssel adható. A fezoterodin vagy szolifenacin mellékhatásainak monitorozása. A fezoterodin vagy szolifenacin dózisának csökkentésére lehet szükség.

Vizsgálatokat végeztek a darunavir javasolt dózisánál alacsonyabb dózissal vagy különböző adagolási rendekkel (lásd 4.2 pont Adagolás).

† A PREZISTA és 100 mg ritonavir kombináció más HIV proteáz-inhibitorokkal (pl. [fosz]amprenavir és tipranavir) való együttdadásának hatásosságát és biztonságosságát HIV-betegeken nem állapították meg. A jelenlegi kezelési irányelvek szerint proteáz-inhibitorokkal történő kettős kezelés általában nem ajánlott.

‡ Vizsgálatot végeztek napi egyszeri 300 mg tenofovir dizoproxil fumaráttal.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabályként, amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról dönt terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére, következményesen csökkentve a HIV-fertőzés vertikális transzmissziójának kockázatát újszülöttbe, figyelembe kell venni mind az állatkísérletekből származó adatokat, mind a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat.

Terhes nőknél nem végeztek darunavirrel a terhesség kimenetelére vonatkozó, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A PREZISTA vagy alacsony dózisú ritonavir kombináció terhesség idején csak akkor alkalmazható, ha a potenciális előny meghaladja a potenciális kockázatot.

A terhesség alatti 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 5.2 pont), ami a terápiás sikertelenség fokozott kockázatával és a HIV gyermekekre történő átvitelének fokozott kockázatával járhat. Ezért a PREZISTA/kobicisztát-kezelést nem szabad elkezdni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál a nőknél, akik a PREZISTA/kobicisztát-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a darunavir kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Patkányokon végzett kísérletek kimutatták a darunavir anyatejbe történő kiválasztódását, és nagy dózisok (1000 mg/kg/nap) alkalmazása az utódban toxicitást eredményezett.

A PREZISTA-kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt nem szabad szoptatniuk.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nincsenek humán adatok a darunavir fertilitásra kifejtett hatására vonatkozóan. A darunavir-kezelés patkányokon nem hatott sem a pázásra, sem a fertilitásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A PREZISTA kobicisztáttal vagy ritonavirrel kombinációban nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban néhány betegen szédülést jelentettek a PREZISTA és kobicisztát vagy alacsony dózisú ritonavir kombinációt tartalmazó kezelések során, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességének megítélésakor (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai fejlesztési program során (N = 2613, előzőleg már kezelt beteg, akiknél a terápiát naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavir adásával kezdték) a betegek 51,3%-a tapasztalt legalább egy mellékhatást. A betegek teljes átlagos kezelési időtartama 95,3 hét volt. A klinikai vizsgálatok során jelentett és a spontán jelentések alapján a leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, hányinger, bőrkiütés, fejfájás és hányinger voltak. A leggyakoribb súlyos reakciók az akut veseelégtelenség, myocardialis infarctus, immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma, thrombocytopenia, osteonecrosis, hasmenés, hepatitis és láz voltak.

A 96-hetes elemzés alapján a korábban kezelésben még nem részesült betegeknél a napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavir biztonságossági profilja hasonló volt a naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavirt kapó, előzőleg már kezelt betegeknél észlelthez, kivéve a hányingert, melyet gyakrabban figyeltek meg a kezelésben még nem részesült betegeknél. A hányinger enyhe formában jelentkezett. A napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavir-kezelést átlagosan 162,5 hétig kapó, korábban kezelésben nem részesült betegek adatainak 192-hetes elemzésekor nem azonosítottak új biztonságossági tényezőt.

A darunavirral/kobicisztáttal végzett III. fázisú GS-US-216-130 klinikai vizsgálatban (N = 313, korábban még nem kezelt és korábban már kezelt vizsgálati alany) a betegek 66,5%-a észlelt legalább egy mellékhatást. A kezelés átlagos időtartama 58,4 hét volt. A leggyakoribb, jelentett mellékhatás a hasmenés (28%), a hányinger (23%) és a bőrkiütés volt (16%). Súlyos mellékhatások a diabetes mellitus, (gyógyszer) túlérzékenység, immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma, bőrkiütés és hányás.

A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

A mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategória szerint csoportosítva vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A darunavir/ritonavir mellett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások

MedDRA szervrendszer Gyakorisági kategóriák	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>	
nem gyakori	herpes simplex
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	thrombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia
ritka	emelkedett eozinofilszám
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	Immun-rekonstitúciós gyulladásoz szindróma, (gyógyszer)túlérzékenység
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypothyreosis, pajzsmirigy stimuláló hormon emelkedett vérszintje
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia
nem gyakori	köszvény, anorexia, étvágycsökkenés, testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, hyperglykaemia, inzulin rezisztencia, nagy sűrűségű lipoprotein csökkenése, étvágyfokozódás, polydipsia, emelkedett szérum laktát dehidrogenáz
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	álmatlanság
nem gyakori	depresszió, dezorientáció, szorongás, alvászavar, szokatlan álmok, rémálom, csökkent libido,
ritka	zavart tudatállapot, hangulatváltozás, nyugtalanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	fejfájás, perifériás neuropathia, szédülés
nem gyakori	letargia, paraesthesia, hypaesthesia, dysgeusia, figyelemzavar, memóriazavar, aluszékonyság
ritka	ájulás, görcsroham, ageusia, alvási fázis ritmusának zavara
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
nem gyakori	conjunctiva hyperaemia, száraz szem
ritka	látászavar
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	vertigo

<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
nem gyakori	myocardialis infarctus, angina pectoris, QT-távolság megnyúlás az EKG-n, tachycardia
ritka	akut myocardialis infarctus, sinus bradycardia, palpitáció
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypertensio, kipurulás
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	dyspnoe, köhögés, orrvérzés, torok irritáció
ritka	rhinorrhoea
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés
gyakori	hányás, hányinger, hasi fájdalom, emelkedett szérum amiláz, dyspepsia, haspuffadás, flatulencia
nem gyakori	pancreatitis, gastritis, gastrooesophagilis reflux betegség, stomatitis aphtosa, émelygés, szájszárazság, hasi diszkomfortérzés, székrekedés, emelkedett szérum lipáz, bőfögés, orális dysaesthesia
ritka	stomatitis, vérhányás, ajakgyulladás, ajakszárazság, lepedékes nyelv
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett alanin aminotranszferáz
nem gyakori	hepatitis, cytolyticus hepatitis, steatosis hepatis, hepatomegalia, emelkedett transzamináz, emelkedett aszpartát aminotranszferáz, emelkedett szérum bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	
gyakori	bőrkiütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythematosus és viszkető bőrkiütést is), pruritus
nem gyakori	angioödéma, generalizált bőrkiütés, allergiás dermatitis, urticaria, ekcéma, erythema, hyperhydrosis, éjszakai izzadás, alopecia, akne, száraz bőr, köröm elszíneződés
ritka	DRESS, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme, dermatitis, seborrhoeás dermatitis, bőrlézió, xeroderma
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis, akut, generalizált exanthemás pustulosis

<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	myalgia, osteonecrosis, izomgörcsök, izomgyengeség, arthralgia, végtagfájdalom, osteoporosis, emelkedett szérumszintű kreatinin foszfokináz
ritka	musculoskeletalis merevség, arthritis, ízületi merevség
<i>Vese és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, nephrolithiasis, emelkedett szérumszintű kreatinin, proteinuria, bilirubinuria, dysuria, nocturia, pollakisuria
ritka	csökkent kreatinin clearance
ritka	kristály nephropathia [§]
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	asthenia, fáradtság
nem gyakori	pyrexia, mellkasi fájdalom, perifériás ödéma, rossz közérzet, forróságérzet, irritabilitás, fájdalom
ritka	hidegrázás, különös érzés, xerosis

[§] a forgalombahozatalt követően azonosított mellékhatás. Az alkalmazási előírásra vonatkozó irányelv szerint (2. revízió, 2009. szeptember) ennek a mellékhatásnak a forgalomba hozatalt követő gyakoriságát a „3-as szabály” alapján határozták meg.

A darunavir/kobicisztát mellett megfigyelt mellékhatások felnőttek esetében

MedDRA szervrendszer Gyakorisági kategóriák	Mellékhatás
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	(gyógyszer)túlérzékenység
nem gyakori	immun-rekonstitúciós gyulladáshoz kapcsolódó szindróma
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	szokatlan álmok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés, hányinger
gyakori	hányás, hasi fájdalom, haspuffadás, dyspepsia, flatulencia, emelkedett hasnyálmirigy enzimek
nem gyakori	akut pancreatitis

<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett májenzimek
nem gyakori	hepatitis*, cytolyticus hepatitis*
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	
nagyon gyakori	bőrkiütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythematosus viszkető bőrkiütést, generalizált bőrkiütést és allergiás dermatitist)
gyakori	angioödéma, pruritus, urticaria
ritka	gyógyszer okozta reakció eosinophyliával és szisztémás tünetekkel*, Stevens-Johnson-szindróma*
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis*, akut generalizált exanthemás pustulosis*
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
gyakori	myalgia
nem gyakori	osteonecrosis*
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
ritka	kristály nephropathia*§
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	gynaecomastia*
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	fáradtság
nem gyakori	asthenia
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
gyakori	emelkedett szérumban kreatinin-szint

* ezeket a mellékhatásokat nem klinikai vizsgálatok során, darunavir/kobicisztáttal összefüggésben jelentették, hanem darunavir/ritonavir-kezeléssel összefüggésben jelezték, és előfordulásuk darunavir/kobicisztáttal összefüggésben is várható

§ a forgalombahozatalt követően azonosított mellékhatás. Az alkalmazási előírásra vonatkozó irányelv szerint (2. revízió, 2009. szeptember) ennek a mellékhatásnak a forgalombahozatalt követő gyakoriságát a „3-as szabály” alapján határozták meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés

A klinikai vizsgálatok során a bőrkiütés leginkább enyhe-közepes formában jelentkezett, gyakran a kezelés első négy hetében, és az adagolást folytatva elmúlt. Súlyos bőrreakció esetén lásd a figyelmeztetést a 4.4 pontban. Egy, a naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinált napi egyszeri 800 mg darunavirt értékelő egykaros vizsgálatban a betegek 2,2%-a hagyta abba a kezelést bőrkiütés miatt.

A korábban kezelésben részesült betegeknél alkalmazott raltegravir klinikai fejlesztési programja alatt a bőrkiütést, függetlenül a kiváltó októl, a PREZISTA/ritonavir + raltegravir kezelésekkkel összefüggésben gyakrabban figyelték meg, mint azokkal a kezelésekkkel, amelyek PREZISTA/ritonavir-t raltegravir nélkül vagy raltegravirt PREZISTA/ritonavir nélkül tartalmaztak. A vizsgáló által gyógyszerrel összefüggőnek minősített bőrkiütés azonos arányban fordult elő. A bőrkiütés expozíció arányos előfordulása (minden kiváltó ok) 100-betegévenként (patient-years; PYR) 10,9, 4,2 és 3,8 volt, a gyógyszerrel összefüggő előfordulás 100-betegévenként 2,4, 1,1 és 2,3 volt. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt bőrkiütések súlyossága enyhétől a közepes súlyossági fokig terjedt és nem eredményezte a kezelés megszakítását (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Vázizomrendszeri rendellenességek

Emelkedett CPK aktivitást, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek proteáz-inhibitorok alkalmazásakor, különösen NRTI-kel való kombináció esetén.

Osteonecrosis eseteit jelentették, főként az általánosan elfogadott kockázati tényezőkkel rendelkező betegeken, előrehaladott HIV-betegség vagy tartós kombinációs antiretrovirális terápia (CART) esetén. Gyakorisága ismeretlen (lásd 4.4 pont).

Immun-rekonstitúciós gyulladós szindróma

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegeken az antiretrovirális kombinációs terápia (CART) megkezdésekor gyulladós reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Vérzés hemofiliás betegeknél

Antiretrovirális proteáz-inhibitorokkal kezelt hemofiliás betegeknél fokozott spontán vérzésekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A ritonavirral együtt adott PREZISTA biztonságosságának értékelése gyermekeken három II. fázisú vizsgálatból származó biztonságossági adatok 48-hetes elemzésén alapul. Az alábbi betegpopulációkat értékelték (lásd 5.1 pont):

- 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, 6 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 20 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekbeteget, aki naponta kétszer PREZISTA tablettát kapott alacsony dóziszú ritonavirral és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 21 antiretrovirális kezelésben már részesült, 3 –< 6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig (16 résztvevő 15 kg-tól < 20 kg-ig) testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekbeteget, aki naponta kétszer PREZISTA belsőleges szuszpenziót kapott alacsony dóziszú ritonavirral és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 12, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, 12 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekbeteget, aki naponta egyszer PREZISTA tablettát kapott alacsony dóziszú ritonavirral és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 5.1 pont).

Ezeknél a gyermekeknél a biztonságossági profil összességében hasonló volt a felnőtt populációban megfigyelthez.

A kobicisztáttal együtt adott PREZISTA biztonságosságát gyermekgyógyászati betegek körében, 12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőknél értékelték a GS-US-216-0128-vizsgálatban (korábban már kezelt, virológiailag szuppresszált betegek, N = 7). Ennek a serdülő alanyokkal végzett vizsgálatnak a biztonságossági analízise nem azonosított új biztonságossági aggályokat a darunavir és kobicisztát felnőtt alanyoknál ismert biztonságossági profiljához képest.

Egyéb különleges betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy C vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek

Naponta 2 × 600 mg PREZISTA és 100 mg ritonavir kombinációs kezelésben részesülő 1968, előzőleg már kezelt beteg közül 236 beteg szenvedett hepatitis B vagy C vírus okozta társfertőzésben. A társfertőzésben szenvedő betegeknél nagyobb valószínűséggel észleltek magasabb kiindulási és a kezelés által kiváltott hepaticus transzamináz emelkedést, mint azoknál, akiknek nem volt krónikus vírushepatitisük (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A PREZISTA és kobicisztát vagy alacsony dózisú ritonavir kombináció akut túladagolására vonatkozóan kevés a humán tapasztalat. Egészséges önkénteseknek önmagában egyszeri maximálisan 3200 mg darunavirt tartalmazó belsőleges oldatot, illetve ritonavirrel kombinálva, maximálisan 1600 mg darunavirt tartalmazó tablettát adagolva nem tapasztaltak mellékhatásra utaló tüneteket.

A PREZISTA túladagolásnak nincs specifikus antidotuma. A PREZISTA túladagolás kezelése az általános szupportív terápiát jelenti, beleértve a vitális jelek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a darunavir nagymértékben kötődik a fehérjéhez, ezért nem valószínű, hogy a dialízis hasznos lehet a hatóanyag jelentős mértékű eltávolítására.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitorok, ATC-kód: J05AE10

Hatásmechanizmus

A darunavir a HIV-1 proteáz enzim dimerizációjának és katalitikus aktivitásának inhibitora ($4,5 \times 10^{-12}$ M K_D -érték). Szelektíven gátolja a HIV által kódolt Gag-Pol poliproteinek hasadását a vírus által fertőzött sejtekben, ezáltal kivédi az érett, fertőzőképes vírus partikulumok képződését.

In vitro antivirális aktivitás

A darunavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok, valamint a laboratóriumi HIV-2 törzsek ellen fejt ki hatását az akut fertőzött T-sejt vonalakban, az emberi perifériás vér mononukleáris sejtjeiben és az emberi monocitákban/makrofágokban a medián EC_{50} -érték 1,2-8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml) közötti tartományban. A darunavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 M-csoport széles sávjában (A, B, C, D, E, F, G) és az O-csoport elsődleges izolátumaival szemben 0,1-4,3 nM érték között változó EC_{50} -értékkel.

Ezek az EC_{50} koncentrációértékek jóval az 50%-os celluláris toxicitási koncentráció értéke, a 87-100 μ M tartomány alatt vannak.

Rezisztencia

A vad típusú HIV-1 törzs darunavir-rezisztens vírusainak *in vitro* szelekciója hosszú időt (>3 évet) vett igénybe. A kiszelektálódott vírusok a darunavir 400 nM-t meghaladó koncentrációja mellett növekedésre képtelenek voltak. Az ilyen körülmények között kiszelektálódott és darunavirral szemben csökkent érzékenységet (23-50-szeres) mutató vírusok a proteáz génben 2-4 aminosav szubsztitúciót tartalmaztak. A kiválasztott kísérletben az újonnan felbukkanó vírusok darunavirral szembeni csökkent érzékenységét nem magyarázhatja ezeknek a proteáz mutációknak a megjelenése.

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek klinikai vizsgálati adatai (*TITAN*-vizsgálat és *POWER* 1-, 2- és 3-, valamint a *DUET* 1- és 2-vizsgálatok összesített analízise) azt mutatták, hogy a PREZISTA és az alacsony dózisú ritonavir együttadására adott virológiai válasz csökkent, ha a kiinduláskor 3 vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (Resistance-Associated Mutation - RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V és L89V) volt jelen, vagy ha ezek a mutációk a kezelés alatt alakultak ki.

A kiindulási darunavir EC₅₀-értékben bekövetkező növekedés (FC) a virológiai válasz csökkenésével társult. Egy alacsonyabb, 10-szeres és egy magasabb, 40-szeres klinikai határértéket azonosítottak. Az FC ≤ 10 kiindulási értékű izolátumok érzékenyek, a > 10-40 értékűek csökkent érzékenységek, míg > 40 értékűek rezisztensek (lásd Klinikai eredmények).

Naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavirt kapó, a rebound miatt virológiai elégtelenséggel reagáló betegekből izolált vírusok közül azok, amelyek a kezelés elkezdésekor érzékenyek voltak a tipranavirra, az esetek túlnyomó többségében a kezelés után is érzékenyek maradtak a tipranavirral szemben.

Rezisztens HIV-vírus kifejlődésének legalacsonyabb arányát a kezelésben még nem részesült olyan betegeknél figyelték meg, akiket más antiretrovirális szerekkel kombinációban először kezelték darunavirral.

Az alábbi táblázat az ARTEMIS, ODIN és TITAN vizsgálatokban a virológiai kudarc végpontban mutatja be a HIV-1 proteáz mutációk kifejlődését és a proteáz-inhibitorokkal szembeni érzékenység elvesztését.

	ARTEMIS 192. hét	ODIN 48. hét		TITAN 48. hét
	PREZISTA/ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 343	PREZISTA/ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 294	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg N = 296	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg N = 298
Elégtelen virológiai válaszreakció össz-száma ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
rezisztensek (rebounders)	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
szuppresszió t soha el nem érő betegek	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont genotípusok, kifejlődő mutációk ^b a végponton, n/N				
elsődleges (fő) PI mutációk	0/43	1/60	0/42	6/28
PI rezisztenciához kapcsolódó mutációk	4/43	7/60	4/42	10/28
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont fenotípusok, PI érzékenység elvesztése a végponton összehasonlítva a kiindulási értékkel, n/N				
PI (proteáz-inhibitor)				
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
szakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR (time to loss of virologic response: a virológiai válasz elvesztéséhez eltelt idő) non-VF (non-virologic failure: nem virológiai kudarc) ellenőrzött algoritmus, a HIV-1 RNS kevesebb mint 50 kópia/ml alapján, kivéve TITAN (HIV-1 RNS kevesebb mint 400 kópia/ml)

^b IAS-USA (International AIDS Society-USA: Nemzetközi AIDS Társaság Amerikai Egyesült Államok) listák

A kialakuló rezisztens HIV-1-vírus alacsony arányát észlelték a retrovírus-ellenes kezelést korábban nem kapott olyan betegeknel, akiket először kezeltek naponta egyszer darunavirral/kobicisztáttal, egyéb retrovírus-ellenes kezeléssel kombinálva, és a korábban retrovírus-ellenes kezelést kapott olyan betegeknel, akiknek nem voltak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációik, és darunavirt/kobicisztátot kaptak, egyéb retrovírus-ellenes kezeléssel kombinálva. Az alábbi táblázat a HIV-1 proteáz mutációk és proteáz-inhibitor elleni rezisztencia kialakulását mutatja a virológiai sikertelenség esetén, a GS-US-216-130-vizsgálat végpontjában.

	GS-US-216-130 48. hét	
	Korábban még nem kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer N = 295	Korábban már kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer N = 18
A virológiai sikertelenséget mutató vizsgálati alanyok száma ^a és mutációk kialakulásához vezető genotípus adatok ^b a végpontban, n/N		
Elsődleges (major) proteáz-inhibitor mutációk	0/8	1/7
Proteáz-inhibitor rezisztenciával összefüggő mutációk	2/8	1/7
A virológiai sikertelenséget mutató vizsgálati alanyok száma ^a és a végponton proteáz-inhibitor rezisztenciát mutató fenotípus adatok ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
szakinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a A virológiai sikertelenség meghatározása: soha nem szuppresszált: igazolt HIV-1 RNS < 1 log₁₀ csökkenés a vizsgálat megkezdésétől, és ≥50 kópia/ml a 8. héten; rebound: HIV-1 RNS < 50 kópia/ml amit igazolt HIV-1 RNS ≥ 400 kópia/ml vagy igazolt > 1 log₁₀ HIV-1 RNS emelkedés követ a nadir után; az utolsó kontrollvizsgálat idején a kezelés abbahagyásakor a HIV-1 RNS ≥ 400 kópia/ml.

^b IAS-USA listák

^c A GS-US216-130-vizsgálatban a kiindulási fenotípus nem állt rendelkezésre

Kereszt-rezisztencia

A darunavir FC 10-nél kevesebb volt a 3309 amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir és/vagy tipranavir iránt rezisztens klinikai izolátumok 90%-ában, arra utalva, hogy a legtöbb PI iránt rezisztens vírus érzékeny maradt darunavirral szemben.

Az ARTEMIS-vizsgálat elégtelen virológiai válaszreakciói esetén más PI-kel szembeni kereszt-rezisztenciát nem figyeltek meg.

A GS-US-216-130-vizsgálat elégtelen virológiai válaszreakciói esetén más HIV proteáz-inhibitorokkal szembeni kereszt-rezisztenciát nem figyeltek meg.

Klinikai eredmények

A kobicisztát darunavirra gyakorolt farmakokinetikai hatásfokozó hatását egy egészséges alanyokon végzett I. fázisú vizsgálatban értékelték, amelyben naponta egyszer 800 mg darunavirt adtak vagy 150 mg kobicisztáttal vagy 100 mg ritonavirral. A kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak azzal, mint

amikor ritonavirt adtak hatásfokozóként. A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Felnőtt betegek

A naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal együtt adott napi egyszeri 800 mg darunavir hatásossága a korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapott és korábban retrovírus-ellenes kezelést kapott betegeknél

A GS-US-216-130 egy egykaros, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat, ami a kobicisztáttal adott darunavir farmakokinetikai tulajdonságait, biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát értékeli 313, HIV-1-fertőzött felnőtt betegnél (295, korábban még nem kezelt és 18, korábban már kezelt). Ezek a betegek naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal kombinált, napi egyszeri 800 mg darunavirt kaptak a vizsgálatot végző által kiválasztott háttérkezelés mellett, ami 2, aktív nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorból állt.

Az ebben a vizsgálatban való részvételre alkalmas, HIV-1-fertőzött betegeknél genotípus-szűrés történt, ami nem mutatott darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat és a plazma HIV-1 RNS ≥ 1000 kópia/ml volt. Az alábbi táblázat a GS-US-216-130-vizsgálatból származó hatásossági adatok 48 hetes analizisét mutatja:

	GS-US-216-130		
	Korábban még nem kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 295	Korábban már kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 18	Minden vizsgálati alany darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 313
<i>Kimenetel a 48. héten</i>			
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
átlagos HIV-1 RNS log változás a kiindulási értékhez képest (log ₁₀ kópia/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	+174	+102	+170

^a TLOVR algoritmus szerinti imputáció

^b az utolsó észlelt adat alapján végzett imputáció

Naponta egyszeri 800 mg PREZISTA és napi egyszeri 100 mg ritonavir kombináció hatásossága antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeken

A naponta egyszer adott 800/100 mg PREZISTA/ritonavir hatásosságának bizonyítéka a randomizált, kontrollós, nyílt, III. fázisú, antiretrovirális kezelésben még nem részesült HIV-1 fertőzött betegek körében végzett ARTEMIS-vizsgálat 192. heti adatainak analizisein alapul, összehasonlítva a naponta egyszer adott 800/100 mg PREZISTA/ritonavir és napi 800/200 mg lopinavir/ritonavir (napi kétszeri vagy napi egyszeri sémában adva) kombinációval. Mindkét karon napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátból és napi egyszeri 200 mg emtricitabinból álló, fix háttérkezelést alkalmaztak.

Az alábbi táblázat az *ARTEMIS*-vizsgálat 48. és 96. heti analíziseinek hatásossági adatait mutatja:

ARTEMIS						
	48. hét ^a			96. hét ^b		
<i>Eredmények</i>	PREZISTA/ ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 343	Lopinavir/ ritonavir napi 800/200 mg N = 346	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI- je)	PREZISTA/ ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 343	Lopinavir/ ritonavir napi 800/200 mg N = 346	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI- je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/mlc Összes beteg	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
Kiindulási HIV-RNS érték < 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
Kiindulási HIV-RNS érték ≥ 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
Kiindulási CD4+ sejttség < 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
Kiindulási CD4+ sejttség ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
CD4+ sejttség medián változása a kiindulási értékhez képest (× 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a 48. heti analíziseken alapuló adatok

^b 96. heti analíziseken alapuló adatok

^c Input a TLOVR algoritmusnak megfelelően

^d A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^e A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést 0 változással számították be

A PREZISTA/ritonavir-kezelésre adott virológiai válasz nem rosszabb volt (non-inferiority) - melyet <50 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű betegek arányaként definiáltak - mind a kezelni szándékozott (intent-to-treat), mind a protokoll szerinti (on protocol) csoportokban igazolták (előre meghatározott 12%-os, non-inferioritási határértéken) a 48. heti analízisben. Ezeket az eredményeket megerősítették az *ARTEMIS*-vizsgálat 96 hetes kezelési adatainak analízisei. Ezek az eredmények fennmaradtak a 192. kezelési hétig az *ARTEMIS* vizsgálatban.

Naponta kétszer adott 600 mg PREZISTA és 100 mg ritonavir kombináció hatásossága antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken

A PREZISTA/ritonavir (naponta 2 × 600/100 mg) kombináció hatásosságának bizonyítéka az antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken a III. fázisú *TITAN*-vizsgálatban résztvevő, antiretrovirális kezelésben már részesült, de lopinavirt még nem kapott betegek 96. heti analíziséen, a III. fázisú *ODIN*-vizsgálatban résztvevő, antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciával összefüggő mutációk nélküli, 48. heti analíziséen és a IIb fázisú *POWER* 1- és 2-vizsgálatokban résztvevő magas PI rezisztenciájú, antiretrovirális kezelésben már részesült betegek 96. heti adatainak analíziséen alapul.

A *TITAN* egy randomizált, kontrollós, nyílt, III. fázisú vizsgálat, melyben antiretrovirális kezelésben már részesült, lopinavirt még nem kapott HIV-1 fertőzött felnőtt betegeken a PREZISTA/ritonavir kombinációt (naponta 2 × 600/100 mg) hasonlítják össze lopinavir/ritonavir kombinációval (naponta

2 × 400/100 mg). Mindkét karon legalább 2 antiretrovirális szert (NRTI-k NNRTI-vel vagy anélkül) tartalmazó optimalizált háttér-kezelést (Optimised Background Regimen: OBR) alkalmaztak.

Az alábbi táblázat a *TITAN*-vizsgálat 48. heti analízisének a hatásossági adatait mutatja.

TITAN			
Eredmények	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg + OBR N = 298	lopinavir/ritonavir naponta 2 × 400/100 mg + OBR N = 297	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS <50 kópia/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
CD4+ sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (× 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a inputálás a TLOVR algoritmusnak megfelelően

^b A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^c NC = F

A 48. héten a PREZISTA/ritonavir-kezelésre adott virológiai válasz nem rosszabb voltát (non-inferiority) – melyet <400 és 50 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű betegek arányaként definiáltak – mind a kezelni szándékozott (intent-to-treat), mind a protokoll szerinti (on protocol) csoportokban igazolták (előre meghatározott 12%-os, non-inferioritási határértéken). Ezeket az eredményeket megerősítették a *TITAN*-vizsgálat 96 hetes kezelési adatainak analízisei, a 96. héten a PREZISTA/ritonavir karon a betegek 60,4%-ának, míg a lopinavir/ritonavir karon a betegek 55,2%-ának volt < 50 kópia/ml-es HIV-1 RNS plazmaszintje [különbség: 5,2%, 95%-os CI (-2,8; 13,1)].

Az *ODIN* egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálat, melyben a napi egyszeri adagolású 800/100 mg PREZISTA/ritonavirt hasonlítják össze a napi kétszeri adagolású 600/100 mg PREZISTA/ritonavirrel antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 vírussal fertőzött betegeken, akiket genotípus rezisztencia vizsgálattal szűrtek, és nem mutattak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat (pl. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) és HIV-1 RNS > 1000 kópia/ml-t szűrtek. A hatásossági elemzés a 48-hetes kezelés alapján történt (lásd alábbi táblázat). Mindkét karon optimalizált háttér-kezelést alkalmaztak, ami kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) tartalmazott.

ODIN			
Eredmények	PREZISTA/ritonavir naponta 1 × 800/100 mg + OBR N = 294	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg + OBR N = 296	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
HIV-1 RNS (kópia/ml) kiindulási érték < 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)
CD4+sejtszám kiindulási értéke (× 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 törzssel			
Típus B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Típus AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Típus C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Egyéb ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

átlagos CD4+sejtszám változása a kiindulási értékhez képest ($\times 10^6/l$) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)
--	-----	-----	---------------------------

^a inputálás a TLOVR algoritmusnak megfelelően

^b a %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^c törzsek A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF és CRF06_CPX

^d az átlagok különbsége

^e LOCF input (Last Observation Carried Forward imputation) (az utolsó megfigyelési adat további bevitele)

A napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavir-kezelésre adott virológiai választ, amit az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szintet elérő betegek százalékában határoztak meg, a 48. héten sem az ITT, sem az OP betegcsoportokban nem találták rosszabbnak (az előre meghatározott 12%-os non-inferioritási határértéken) a napi kétszeri 600/100 mg PREZISTA/ritonavir-kezeléshez képest.

A napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavirt nem szabad az antiretrovirális kezelésben már részesült, egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutációval rendelkező vagy HIV-1 RNS $\geq 100\,000$ kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű vagy CD4+sejtszám $< 100 \times 10^6$ sejt/l betegeknél alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont). Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegekkkel kapcsolatban.

A **POWER 1** és **POWER 2** randomizált, kontrollos vizsgálat, melyben a ritonavirrel (naponta $2 \times 600/100$ mg) együtt adott PREZISTA-t hasonlítják össze egy olyan kontrollcsoporttal, ahol a vizsgáló által kiválasztott PI-(ke)t kapják az olyan HIV-1 fertőzött betegek, akik korábban nem reagáltak megfelelően több mint egy PI-tartalmú terápiára. Mindkét vizsgálatban optimalizált háttérkezelésként (Optimised Background Regimen: OBR) legalább két NRTI szert enfuvirtiddel (ENF) vagy anélkül alkalmaztak.

Az alábbi táblázat a hatásosságra vonatkozó adatokat tartalmazza az összevont **POWER 1** és **POWER 2** vizsgálatok 48-hetes és 96-hetes elemzése alapján.

A POWER 1 és POWER 2 vizsgálat összesített adatai						
Kimenetel	48. hét			96. hét		
	PREZISTA/ ritonavir naponta $2 \times 600/100$ mg n = 131	Kontroll n = 124	Kezelési differencia	PREZISTA/ ritonavir naponta $2 \times 600/100$ m g n = 131	Kontroll n = 124	Kezelési differencia
HIV RNS <50 kópia/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ($\times 10^6/l$) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 83,9; 153,4) ^c

^a Input a TLOVR algoritmusnak megfelelően.

^b az utolsó megfigyelési adat további bevitele.

^c 95%-os konfidencia intervallumok.

A **POWER** vizsgálatokban a kezelés 96 hetén át nyert adatok analízise bizonyította a fenntartott antiretrovirális hatásosságot és immunológiai előnyt.

A 48. héten teljes virális szuppresszióval (<50 kópia/ml) reagáló 59 betegből 47 beteg (a 48. héten reagáló betegek 80%-a) maradt reagáló a 96. héten.

A kiindulási genotípus vagy fenotípus és a virológiai kimenetel

A kiindulási genotípusról és a darunavir FC-ről (az érzékenység eltolódása a referenciához viszonyítva) kimutatták, hogy az a virológiai kimenetel prediktív faktora.

A PREZISTA/ritonavir (naponta 2 × 600/100 mg) kombinációra reagáló (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a 24. héten) betegek aránya (%) a kiindulási genotípus^a és a kiindulási darunavir FC, valamint az enfuvirtid (ENF) alkalmazása szerint: A POWER- és DUET-vizsgálatok analízise alapján

Válasz (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a 24. héten) %, n/N	A mutációk száma kiinduláskor ^a				Kiindulási DRV FC ^b			
	Összes tartomány	0-2	3	≥ 4	Összes tartomány	≤ 10	10-40	> 40
Összes beteg	45% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
ENF-et nem használó/már használt betegek ^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
ENF-et először használó betegek ^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 A mutációk száma a PREZISTA/ritonavir iránti csökkent válasszal összefüggésbe hozható mutációkat tartalmazó listáról (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V vagy L89V)

^b az EC₅₀-értékben bekövetkező változás

^c „ENF-et nem használó/már használt betegek” azok a betegek, akik nem használtak ENF-et vagy akik használtak ENF-et, de nem először

^d „ENF-naiv betegek” azok a betegek, akik először használtak ENF-et

Gyermekek és serdülők

A ritonavirral együtt adott PREZISTA hatásossága gyermekgyógyászati betegeknél

Antiretrovirális kezelésben már részesült 6 -<18 éves és legalább 20 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek

A DELPHI egy nyílt, II. fázisú vizsgálat, melyben a PREZISTA és az alacsony dózisú ritonavir kombináció farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát értékelték 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzött, 6 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülőn. Ezek a betegek naponta kétszer PREZISTA/ritonavir kombinációt kaptak egyéb antiretrovirális szerekkel (lásd 4.2 pont, testtömeg szerinti adagolási ajánlások). A virológiai választ a kiindulási értékhez képest legalább 1 log₁₀ HIV RNS plazma vírusterhelés-csökkenésként definiálták.

A vizsgálatban azoknak a betegeknek, akiknél a ritonavir belsőleges oldattal szembeni intolerancia miatt (pl. íz-averzió) fennállt a kezelés abbahagyásának kockázata, megengedték a kapszula formára váltást. Negyvennégy, ritonavir belsőleges oldatot használó beteg közül 27 váltott át 100 mg-os kapszula formára, és lépte túl a testtömegalapú ritonavir dózist anélkül, hogy a biztonságosságban változásokat figyeltek volna meg.

DELPHI	
48. heti eredmények	PREZISTA/ritonavir N = 80
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	47,5 % (38)
CD4+ sejttség átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	147

^a Input a TLOVR algoritmusnak megfelelően.

^b A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, 0 változással számították be.

A nem virológiai eredetű kudarc adatainak törlése után a TLOVR-algoritmus szerint 24 betegnél (30,0%) észleltek elégtelen virológiai választ, közülük 17 beteg (21,3%) vált rezisztenssé, és 7 (8,8%) nem reagált a kezelésre.

Antiretrovirális kezelésben már részesült 3 -<6 éves gyermek betegek

A naponta kétszeri PREZISTA/ritonavir farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát egyéb antiretrovirális szerrel kombinációban, 21 antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzött, 3 –< 6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű gyermekbeteg nyílt, II. fázisú, **ARIEL** vizsgálatában értékelték. A betegek testtömeg-alapú, napi kétszeri kezelést kaptak, a 10 kg-tól <15 kg-ig testtömegű betegek 25/3 mg/kg darunavir/ritonavir-t naponta kétszer, a 15 kg-tól <20 kg-ig testtömegű betegek 375/50 mg darunavir/ritonavir-t naponta kétszer. A 48. héten értékelték a virológiai választ, amelyet a HIV-1 RNS <50 kópia/ml bizonyított értékű betegek százalékaként határoztak meg tizenhat, PREZISTA/ritonavir és más antiretrovirális kezelést kapó 15 kg – <20 kg testtömegű, illetve öt, 10 kg – <15 kg testtömegű betegnél (a testtömeg alapú adagolási ajánlásokért lásd 4.2 pont).

ARIEL		
48. heti eredmények	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg-tól < 15 kg-ig N = 5	15 kg-tól < 20 kg-ig N = 16
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ sejtszám százalékos változása a kiindulási értékhez képest ^b	4	4
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	16	241

^a Input a TLOVR algoritmusnak megfelelően.

^b NC = F

A hatásosságra vonatkozóan 15 kg alatti gyermekek esetén korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, az adagolásra vonatkozó ajánlás nem tehető.

Antiretrovirális kezelésben nem részesült, 12 -<18 éves és legalább 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek

A **DIONE** nyílt, II. fázisú klinikai vizsgálat, melyben a PREZISTA farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték kis dózisu retonavirral, 12 olyan, antiretrovirális kezelésben nem részesült, HIV-1 fertőzött gyermek esetében, akiknek az életkora 12-<18 év és testtömegük legalább 40 kg volt. Ezek a betegek naponta egyszer PREZISTA/ritonavir 800/100 mg-ot kaptak más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinálva. A virológiai választ a plazma HIV-1 RNS vírusterhelés kiindulási értékhez viszonyított, legalább 1,0 log₁₀ csökkenéseként határozták meg.

DIONE	
Eredmények a 48. héten	PREZISTA/ritonavir N = 12
HIV-1 RNA < 50 kópia/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ százalékos változása a kiindulási értékhez képest ^b	14
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	221
a plazma vírusterhelés $\geq 1,0 \log_{10}$ csökkenése a kiindulási értékhez képest	100%

^a Beszámítás a TLOVR algoritmus szerint.

^b A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, 0 változással számították be.

A kobicisztáttal együtt adott PREZISTA hatásossága gyermekgyógyászati betegeknél

A nyílt elrendezésű, II/III. fázisú GS-US-216-0128-vizsgálatban a 800 mg darunavir és 150 mg kobicisztát (külön-külön tablettákban adva), valamint legalább 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikai tulajdonságait 7, HIV-1-fertőzött, korábban már kezelt, virológiailag szuppresszált, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőnél értékelték. A betegeket stabil dózisú retrovírus elleni terápiás protokoll szerint kezelték (legalább 3 hónapig), ami 2 NRTI-vel kombinált, ritonavirrel adott darunavirból állt. A betegeket ritonavirról naponta egyszer 150 mg kobicisztátra állították át, és folytatták a darunavirt (N = 7) és a 2 NRTI-t.

A virológiai kimenetel a retrovírus-ellenes kezelést már kapott, virológiailag szuppresszált serdülőknél a 48. héten	
GS-US-216-0128	
Kimenetel a 48. héten	Darunavir/kobicisztát + legalább 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml az FDA pillanatkép módszere szerint	85,7% (6)
CD4+ százalékos változás mediánértéke a kiindulási értékhez képest ^a	-6,1%
CD4+ sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest ^a	-342 sejt/mm ³

^a Nincs imputáció (megfigyelt adatok).

Terhesség és a szülést követő időszak

Egy háttérkezeléssel kombinált darunavir/ritonavir (naponta kétszer 600/100 mg vagy naponta egyszer 800/100 mg) kezelést egy, a terhességük második és harmadik trimeszterében, valamint a szülést követő időszakban lévő, 36 terhes nővel végzett klinikai vizsgálatban értékelték (18 fő mindegyik karon). A virológiai válasz a vizsgálat teljes időtartama alatt mindkét karon megmaradt. Nem fordult elő anyáról gyermekre történő transzmisszió a szülésig retrovírus-ellenes kezeléssel maradó 31 vizsgálati alanytól származó csecsemők esetében. A darunavir/ritonavir HIV-1 fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem volt új, klinikailag jelentős gyógyszerbiztonságossági eredmény (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A darunavir farmakokinetikai tulajdonságait kobicisztáttal vagy ritonavirrel együttadva egészséges, felnőtt önkénteseken, valamint HIV-1 fertőzött betegeken vizsgálták. A darunavir expozíciója magasabb volt a HIV-1 fertőzött betegeken, mint az egészséges személyeken. A HIV-1 fertőzött betegeken az egészséges személyekhez viszonyított magasabb darunavir-expozíció a HIV-1 fertőzött betegeken magasabb α_1 -glikoproteinsav (AAG) szintekkel magyarázható, amely a darunavir magasabb plazma AAG kötődéséhez, és ezáltal magasabb plazmakoncentrációkhoz vezet.

A darunavirt döntően a CYP3A enzim metabolizálja. A kobicisztát és a ritonavir gátolja a CYP3A enzimet, ezáltal jelentősen emeli a darunavir plazmakoncentrációját.

A kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Felszívódás

A darunavir orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik. A darunavir maximális plazmakoncentrációját kis dózisú ritonavir jelenlétében általában 2,5 - 4,0 órán belül éri el.

Önmagában adott egyszeri 600 mg darunavir abszolút biohasznosulása kb. 37% volt, és kb. 82%-ra emelkedett napi 2 × 100 mg ritonavir egyidejű alkalmazásakor. A ritonavir által elért teljes farmakokinetikai hatásfokozódás a darunavir kb. 14-szeres szisztémás expozícióját eredményezte

abban az esetben, ha a napi egyszeri 600 mg orális darunavir dózist napi 2×100 mg ritonavirrel kombinálták (lásd 4.4 pont).

Táplálék nélkül bevéve, a darunavir relatív biohasznosulása kobicisztát vagy kis dózisu ritonavir jelenlétében alacsonyabb volt, mint táplálékkal együtt alkalmazva. Ezért a PREZISTA tablettát kobicisztáttal vagy ritonavirrel és táplálékkal együtt kell bevenni. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir expozíciót.

Eloszlás

A darunavir kb. 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A darunavir elsősorban a plazma α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik.

Intravénás alkalmazást követően az önmagában alkalmazott darunavir megoszlási térfogata $88,1 \pm 59,0$ l (átlag \pm SD) volt, míg naponta 2-szer 100 mg ritonavir jelenlétében $131 \pm 49,9$ l (átlag \pm SD) értékre emelkedett.

Biotranszformáció

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a darunavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. A darunavirt nagymértékben metabolizálja a máj CYP enzimrendszere, és csaknem kizárólag a CYP3A4 izoenzim. A ^{14}C -gyel jelzett darunavirrel egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokban egyszeri 400/100 mg darunavir/ritonavir dózis beadását követően a plazmában mért radioaktivitás döntő része az alapvegyületből származott. A darunavirnek legalább 3 oxidatív metabolitját azonosították emberben. Valamennyi a tizedénél kevesebb aktivitással rendelkezett, mint a darunavir a vad típusú HIV ellen.

Elimináció

400/100 mg ^{14}C -darunavir/ritonavir dózis beadása után, a bevitt ^{14}C -darunavir dózisonak kb. 79,5%-a a székletből és 13,9%-a a vizeletből volt visszanyerhető. A változatlan darunavir a bejuttatott dózis sorrendben kb. 41,2%-át illetve 7,7%-át tette ki a székletben, illetve a vizeletben. A darunavir terminális eliminációs felezési ideje ritonavirrel történő együttadás esetén kb. 15 óra. Az önmagában adott darunavir (150 mg) intravénás clearance-értéke 32,8 l/h, míg alacsony ritonavir dózis jelenlétében 5,9 l/h.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 74, már kezelésben részesült 6 éves és betöltött 18. évesnél fiatalabb és legalább 20 kg testtömegű gyermekeken és serdülőknél azt mutatta, hogy a naponta kétszer alkalmazott PREZISTA/ritonavir testtömegalapú dózisok a naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kombinációt kapó felnőttekéhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A naponta kétszer alkalmazott ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 14, már kezelésben részesült 3 –<6 éves és legalább 15 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű gyermekeken azt mutatta, hogy az alkalmazott testtömegalapú dózisok a naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kombinációt kapó felnőttekéhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A 12 antiretrovirális kezelésben nem részesült, 12–≤18 éves és legalább 40 kg testtömegű gyermekek ritonavirrel kombináltan naponta egyszer adott darunavir farmakokinetikája azt mutatja, hogy a PREZISTA/rtv 800/100 mg naponta egyszeri dózisa olyan darunavir expozíciót eredményez, ami összevethető a naponta egyszeri PREZISTA/rtv 800/100 mg dózist kapó felnőttekével. Ezért ugyanaz a napi dózis alkalmazható a kezelésben már részesült, 12–≤18 éves, legalább 40 kg testtömegű, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ok)* nélküli serdülőknél, akiknél a plazma HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml és a CD4+ sejtszám $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l volt (lásd 4.2 pont).

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

A naponta egyszer, ritonavirral kombinált darunavir farmakokinetikai tulajdonságait 10, korábban már kezelt, 3 - <6 éves, legalább 14 - <20 kg-os gyermekgyógyászati betegnél értékelő vizsgálat azt mutatta, hogy a testtömeg alapján történő adagolás a naponta egyszer 800/100 mg PREZISTA/ritonavir dózist kapó felnőtteknél elért darunavir-expozícióhoz hasonló expozíciót eredményezett (lásd 4.2 pont). Emellett a darunavir-expozíció 3 - <18 éves gyermekgyógyászati betegeknél végzett farmakokinetikai modellezése és szimulációja megerősítette a klinikai vizsgálatokban megfigyelt darunavir-expozíciókat, és lehetővé tette a napi egyszeri PREZISTA/ritonavir adagolási rend legalább 15 kg-os testtömegű, olyan gyermekgyógyászati betegeknél történő, testtömegben alapuló meghatározását, akik akár korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapó, akár korábban retrovírus-ellenes kezelést kapó gyermekgyógyászati betegek, és akiknek nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik*, valamint akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejt szám $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l (lásd 4.2 pont).

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

A 150 mg kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott 800 mg darunavir gyermekgyógyászati betegeknél jelentkező farmakokinetikai tulajdonságait 7, 12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőknél vizsgálták a GS-US-216-0128-vizsgálatban. Serdülőknél a geometriai átlag expozíció (AUC_{τ}) a darunaviréhoz hasonló volt, és a GS-US-216-0130-vizsgálatban 150 mg kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott 800 mg darunavirt kapó felnőtteknél elért expozíciókhoz képest a kobicisztát esetén 19%-kal emelkedett. A kobicisztát esetén megfigyelt különbséget nem tekintették klinikailag jelentősnek.

	Felnőttek a GS-US-216-0130-vizsgálatban, 24. hét (Referencia)^a Átlag (%CV) GLSM	Serdülők a GS-US-216-0128-vizsgálatban, 10. nap (Teszt)^b Átlag (%CV) GLSM	GLSM arány (90%-os CI) (Teszt/Referencia)
N	60 ^c	7	
DRV farmakokinetikai paraméter			
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)
COBI farmakokinetikai paraméter			
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 Olyan alanyok 24. heti, intenzív farmakokinetikai adatai, akik 800 mg DRV-t + 150 mg COBI-t kaptak.

^b Olyan alanyok 10. napi, intenzív farmakokinetikai adatai, akik 800 mg DRV-t + 150 mg COBI-t kaptak.

^c N = 59 az AUC_{τ} és a C_{τ} esetén.

^d A GS-US-216-0128-vizsgálatban az AUC_{τ} és a C_{τ} becslése céljából az adagolás előtti koncentrációt (0 óra) használták a 24 órás koncentráció helyettesítőjeként.

^e Sorrendben N = 57 és N = 5 a C_{τ} GLSM esetén a GS-US-216-0130-vizsgálatban és a GS-US-216-0128 vizsgálatban.

Idősek

HIV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise során bebizonyosodott, hogy a darunavir farmakokinetikája nem különbözik számottevően a 18-75 éves betegek és a HIV-fertőzött 65 éves

vagy idősebb (n = 12) betegek esetében (lásd 4.4 pont). 65 év feletti betegekre vonatkozóan csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Nem

A populációs farmakokinetikai analízis valamivel magasabb (16,8%-kal) darunavir expozíciót mutatott a HIV-fertőzött nőknél, mint férfiakon. A különbség klinikailag nem jelentős.

Vesekárosodás

¹⁴C-darunavir/ritonavir-kezeléssel végzett tömeg egyensúly vizsgálatok szerint a beadott darunavir dózis kb. 7,7%-a változatlan formában ürül a vizelettel.

Bár a darunavirt nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeken, a populációs farmakokinetikai analízis szerint a darunavir farmakokinetikája nem változott számottevően közepes fokú vesekárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeken (kreatinin-clearance 30-60 ml/min, n = 20) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A darunavir elsősorban a máj útján metabolizálódik és választódik ki. Egy PREZISTA/ritonavir (600/100 mg naponta kétszer) kombináció többszöri adagolásával végzett vizsgálatban bebizonyosodott, hogy a darunavir teljes plazmakoncentrációja enyhe (Child-Pugh A stádium, n = 8) és közepes (Child-Pugh B stádium, n = 8) májkárosodásban szenvedő betegeken hasonló volt, mint egészséges önkéntesekben. A szabad darunavir koncentrációk azonban kb. 55%-kal (Child-Pugh A stádium), illetve 100%-kal (Child-Pugh B stádium) voltak magasabbak. Ennek az emelkedésnek a klinikai jelentősége nem ismert, ezért a PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni. A súlyos májkárosodás hatását a darunavir farmakokinetikájára eddig nem vizsgálták (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Terhesség és a szülést követő időszak

A retrovírus ellenes kezelési rend részeként szedett, naponta kétszer 600/100 mg darunavir/ritonavir és naponta egyszer 800/100 mg darunavir/ritonavir bevétele utáni össz darunavir- és össz ritonavir-expozíció általánosságban alacsonyabb volt a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban. Ugyanakkor a nem kötött (azaz aktív) darunavir esetén, a nem kötött darunavir frakció szülést követő időszakhoz viszonyított, terhesség alatti növekedése miatt a farmakokinetikai paraméterek kevésbé csökkentek a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban.

Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta kétszer 600/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztérére, a terhesség harmadik trimesztérére, valamint a szülést követő időszak alatt.			
Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztérére (n = 12)^a	A terhesség harmadik trimesztérére (n = 12)	Postpartum (6-12. hét) (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 ^b	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n = 11 az AUC_{12h} esetén

Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztérére, a terhesség harmadik trimesztérére, valamint a szülést követő időszak alatt.			
Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztérére (n = 17)	A terhesség harmadik trimesztérére (n = 15)	Postpartum (6-12. hét) (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 ^a	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

A terhesség második trimesztere alatt naponta kétszer 600/100 mg darunavir/ritonavir-t kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C_{max} , AUC_{12h} és C_{min} -értékek sorrendben 28%-kal, 26%-kal és 26%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes, darunavir C_{max} , AUC_{12h} és C_{min} -értékek sorrendben 18%-kal és 16%-kal alacsonyabbak, illetve 2%-kal magasabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

A terhesség második trimesztere alatt naponta egyszer 800/100 mg darunavir/ritonavir-t kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 33%-kal, 31%-kal és 30%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes, darunavir C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 29%-kal, 32%-kal és 50%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

A terhesség alatti napi egyszeri 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez. A terhesség második trimesztere alatt darunavir/kobicisztátot kapó nőknél az összes darunavir C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} átlagos, egyéni belüli értékek sorrendben 49%-kal, 56%-kal és 92%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A terhesség harmadik trimesztere alatt darunavir/kobicisztátot kapó nőknél az összes darunavir C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} átlagos, egyéni belüli értékek sorrendben 37%-kal, 50%-kal és 89%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A nem kötött frakció szintén jelentősen csökkent, beleértve a C_{min} -szintek megközelítőleg 90%-os csökkenését is. Ezeknek az alacsony expozícióknak a fő oka a kobicisztát-expozíció jelentős csökkenése, ami a terhességgel járó enzimindukció következménye (lásd alább).

Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800/150 mg darunavir/kobicisztát alkalmazása után, a terhesség második trimesztere, a terhesség harmadik trimesztere, valamint a szülést követő időszak alatt			
Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztere (n = 7)	A terhesség harmadik trimesztere (n = 6)	Postpartum (6-12. hét) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

A terhesség alatt a kobicisztát-expozíció alacsonyabb volt, ami potenciálisan a darunavir szuboptimális hatásfokozódásához vezet. A terhesség második trimesztere alatt a kobicisztát C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 50%-kal, 63%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt a kobicisztát C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 27%-kal, 49%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokon végeztek toxicitási vizsgálatokat a terápiás expozíciót elérő, önmagában adott darunavir dózissal egereken, patkányokon és kutyákon, valamint ritonavirrel kombinálva patkányokon és kutyákon.

Egereken, patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok során a darunavir-kezelés csak korlátozott hatást okozott. Rágcsálókban a toxicitás azonosított célszerve a vérképzőrendszer, a véréralvási rendszer, valamint a máj és a pajzsmirigy volt. Változó, de limitált mértékű csökkenés mutatkozott a vörösvértest-számmal összefüggő paraméterekben, az aktivált parciális tromboplastin idő egyidejű emelkedése mellett.

A májban (hepatocyták hypertrophia, vacuolisatio, emelkedett májenzim aktivitás) és a pajzsmirigyben (follicularis hypertrophia) észleltek elváltozásokat. Patkányokban a darunavir ritonavirrel való együttadása az önmagában adott darunavirhoz képest kismértékben fokozta a vörösvértest paraméterekre, a májra és a pajzsmirigyre kifejtett hatást, a hasnyálmirigy-szigetek fibrózisának előfordulási gyakoriságát (csak hím patkányokon). Kutyán sem jelentős toxicitás, sem toxicitási célszerv nem volt azonosítható az ajánlott terápiás dózissal megfelelő expozíció esetén.

Patkányokon végzett vizsgálatban maternális toxicitást tapasztaltak a sárgatestek és az implantátumok számának csökkenése mellett. Egyéb vonatkozásban a darunavir napi 1000 mg/kg-os dózisa és az ajánlott humán terápiás dózis alatti (0,5-szeres AUC) expozíció nem befolyásolta sem a párzást, sem a fertilitást. Azonos dózisszintig nem mutatott teratogenitást patkányokon és nyulakon az önmagában adott darunavir, illetve egereken ritonavirrel kombinálva. Az expozíciós szintek alacsonyabbak voltak, mint az emberben ajánlott terápiás dózis. Patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a darunavir önmagában illetve ritonavirrel együttadva az utódok átmeneti súlycsökkenését okozta elválasztás előtt, és némileg késleltette a szem és fül kinyílását. A darunavir-ritonavir kombináció hatására csökkent a Moro reflexet tanúsító kölykök száma a laktáció 15. napján, és csökkent a túlélés a szoptatási periódus alatt. Ezek a hatások feltehetőleg másodlagosak, amelyek az utódokon a tejjel kiválasztott hatóanyag expozíciójának és/vagy a maternális toxicitásnak tulajdoníthatók. Az elválasztást követő funkciókat nem befolyásolta sem az önmagában, sem a ritonavirrel kombinációban adott darunavir. Darunavirt legfeljebb 23-26 napig kapó fiatal patkányokon emelkedett mortalitást és néhány állatban convulsiókat figyeltek meg. Öt és 11 napos kor között a mg/kg-ban kifejezett hasonló dózisok adása után az expozíció a plazmában, májban és agyban jelentősen magasabb volt mint a felnőtt patkányokban. Életük 23. napját követően az expozíció a felnőtt patkányokéhoz hasonló volt. Az emelkedett expozíciót, valószínűleg legalább részben, a fiatal állatokban a gyógyszer metabolizáló enzimek éretlensége okozta. Kezeléssel összefüggő mortalitásokat fiatal patkányokon nem figyeltek meg 26 napos korban (egyszeri dózisban) adott 1000 mg/kg vagy 23 és 50 napos kor között (ismételten adott) 500 mg/kg darunavir esetén. Az expozíció és a toxicitási profil hasonló volt a felnőtt patkányoknál megfigyeltekkel.

Az emberi vér-agy gát és a májenzimek kialakulási sebességének bizonytalansága miatt az alacsony dózisú ritonavirrel kombinált PREZISTA-t 3 éves kor alatti gyermekeknek nem szabad adni.

A darunavir karcinogén potenciálját értékelték orális tápszondán keresztül egereknek és patkányoknak történő, legfeljebb 104 hetes adagolást követően. A vizsgálat során 150, 450 és 1000 mg/kg-os napi dózisokat adtak egereknek ill. 50, 150 és 500 mg/kg-os dózisokat patkányoknak. Hepatocellularis adenomák és carcinomák gyakoriságának dózisfüggő emelkedését figyelték meg mindkét faj hím és nőstény egyedeiben. Hím patkányoknál pajzsmirigy follicularis sejt adenomákat jegyeztek fel. A darunavir adása egérben vagy patkányban nem okozta semmilyen más, jó- vagy rosszindulatú neoplazma előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését. A rágcsőcsokban megfigyelt hepatocellularis és pajzsmirigy tumorok jelentőségét emberek esetén korlátozottan tekintik. Darunavir ismételt adagolása patkányban a hepatikus mikroszómális enzimek indukcióját és a pajzsmirigyhormon megnövekedett eliminációját okozta, ami a patkányokat predisponálja a pajzsmirigy neoplazmákra, de az embereket nem. A legnagyobb vizsgált dózisokban a darunavir szisztémás expozíciója (az AUC-érték alapján) az embereknél az ajánlott terápiás dózisoknál megfigyelthez képest 0,4 - 0,7-szeres (egérben), ill. 0,7 - 1-szeres (patkányban) volt.

Veseelváltozásokat figyeltek meg egérben (nephrosis) és patkányban (krónikus progresszív nephropathia) a humán expozíciónak megfelelő vagy az alatti, 2 éves darunavir expozíciót követően.

Darunavir nem volt mutagén vagy genotoxikus egy *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálat-sorozatban beleértve a bakteriális reverz mutációt (Ames), a kromoszóma-aberrációt humán limfocitákban és az *in vivo* mikronukleusz tesztet egérben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hidroxipropilcellulóz
Mikrokristályos cellulóz
Karmellóz-nátrium
Citromsav-monohidrát
Szukraloz

Eper ízanyag
Elfedő ízanyag
Metil-parahidroxibenzoát-nátrium (E219)
Sósav (pH beállításhoz)
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható! Kerülni kell a magas hőmérsékletet.
Az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Borostyánsárga színű, több dózist tartalmazó üveg 200 ml szuszpenzióhoz, polipropilén zárókupakkal, LDPE (alacsony sűrűségű polietilén) béléssel és 6 ml-es, 0,2 ml-es beosztásokkal ellátott adagoló pipettával. Az üveg nyaka az adagoló pipetta illesztéséhez alacsony sűrűségű polietilénnel (LDPE) van kitöltve.

A PREZISTA belsőleges szuszpenzió egy üveges kiszerelésben kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Minden dózis előtt jól rázza fel az üveget. A szájon át történő alkalmazásra való adagoló pipettát ne használja semmilyen más gyógyszerhez.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/380/006

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. február 12.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 75 mg filmtabletta
PREZISTA 150 mg filmtabletta
PREZISTA 600 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

PREZISTA 75 mg filmtabletta

75 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

PREZISTA 150 mg filmtabletta

150 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

PREZISTA 600 mg filmtabletta

600 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 2,750 mg „sunset yellow” FCF (E110) színezőanyag tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

PREZISTA 75 mg filmtabletta

Filmtabletta.

Fehér, kapszula alakú, 9,2 mm-es tablettá, egyik oldalán „75”, a másik oldalán „TMC” jelzéssel ellátva.

PREZISTA 150 mg filmtabletta

Filmtabletta.

Fehér, ovális, 13,7 mm-es tablettá, egyik oldalán „150”, a másik oldalán „TMC” jelzéssel ellátva.

PREZISTA 600 mg filmtabletta

Filmtabletta.

Narancssárga, ovális, 21,1 mm-es tablettá, egyik oldalán „600MG”, a másik oldalán „TMC” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A PREZISTA alacsony dózisú ritonavirrel együtt adva és más antiretrovirális szerekkel kombinálva humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött betegek kezelésére javallott (lásd 4.2 pont).

A PREZISTA 75 mg, 150 mg és 600 mg tablettá a megfelelő adagolás biztosítására alkalmazható (lásd 4.2 pont):

- HIV-1 fertőzés kezelésére antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegeknél, beleértve a számos különböző kezelésben részesülteket.
- HIV-1 fertőzés kezelésére gyermekeknél 3 éves kortól és legalább 15 testtömeg-kilogrammtól.

Annak eldöntéséhez, hogy PREZISTA és alacsony dózisú ritonavir kombinációs kezelést kezdenek-e, figyelembe kell venni, hogy a beteg korábban milyen kezeléseket részesült, és hogy a különböző hatóanyagok milyen jellegű mutációkat okoznak. A genotípus vagy fenotípus vizsgálata (ha van rá lehetőség) és a korábban alkalmazott kezelések meghatározóak a PREZISTA-kezelés alkalmazásánál (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell elindítania. A PREZISTA-kezelés elkezdése után a betegeket fel kell világosítani arról, hogy az egészségügyi szakemberrel történt egyeztetés nélkül ne változtassák meg a dózist, a gyógyszerformát és ne hagyják abba a kezelést.

Adagolás

A PREZISTA tablettát mindig orálisan, alacsony dózisú ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásfokozóval és más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, ezért a ritonavir alkalmazási előírását is gondosan át kell tanulmányozni a PREZISTA-kezelés megkezdése előtt.

A PREZISTA belsőleges szuszpenzió formában is rendelkezésre áll olyan betegek számára, akik nem képesek a PREZISTA tablettát lenyelni (lásd a PREZISTA belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását).

Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek

Az ajánlott adagolási séma naponta kétszer 600 mg, napi kétszer 100 mg ritonavirral és táplálékkal együtt bevéve. A PREZISTA 75 mg, 150 mg és 600 mg tabletták alkalmazható naponta kétszeri 600 mg-os dózis felépítésére.

A 75 mg-os és 150 mg-os tabletták alkalmazása az ajánlott dózis eléréséhez akkor ajánlott, ha a specifikus színezőanyagok iránti túlérzékenység lehetősége áll fenn, vagy 600 mg tabletták lenyelése akadályozott.

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeknek szóló adagolási ajánlásokat lásd a PREZISTA 400 mg és 800 mg tabletták alkalmazási előírásában.

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült gyermekek (3 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 15 kg-os)

A PREZISTA és a ritonavir testtömegben alapuló adagját gyermekgyógyászati betegeknél az alábbi táblázat mutatja.

Javasolt adagolás a korábban PREZISTA tablettával és ritonavirral^a még nem kezelt gyermekgyógyászati (3 év és betöltött 18. életév közötti) betegeknél	
Testtömeg (kg)	Dózis (naponta egyszer, étellel együtt)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir naponta egyszer
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir naponta egyszer
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir naponta egyszer

^a ritonavir belsőleges oldat: 80 mg/ml

Antiretrovirális kezelésben már részesült (3 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 15 kg-os) gyermekek és serdülők

A ritonavirral szedett, napi kétszeri PREZISTA általában étellel történő bevétel javasolt.

Az étellel együtt bevett ritonavirral szedett, napi egyszeri PREZISTA adagolási rend alkalmazható azoknál a betegeknél, akik korábban már kaptak antiretrovirális gyógyszereket, de nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik (DRV-RAM-ok)*, és akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejtszám ≥ 100 × 10⁶ sejt/l.

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

A PREZISTA és a ritonavir testtömegben alapuló dózisát gyermekgyógyászati betegeknél az alábbi táblázat mutatja. Az alacsony dózisú ritonavirral adott PREZISTA javasolt dózisa nem lehet magasabb, mint az ajánlott felnőtt dózis (600/100 mg naponta kétszer vagy 800/100 mg naponta egyszer).

PREZISTA tabletta és ritonavir^a ajánlott dózisa kezelésben már részesült gyermekeknek (3 év és betöltött 18. életév közötti)		
Testtömeg (kg)	Dózis (naponta egyszer, étellel együtt)	Dózis (naponta kétszer, étellel együtt)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir naponta egyszer	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir naponta kétszer
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir naponta egyszer	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir naponta kétszer
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir naponta egyszer	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir naponta kétszer

^a ritonavir belsőleges szuszpenzió: 80 mg/ml

A retrovírus-ellenes kezelést már kapott gyermekgyógyászati betegeknél a HIV genotípus vizsgálata javasolt. Ugyanakkor, ha a HIV genotípus vizsgálat nem lehetséges, a korábban HIV proteáz-inhibitor nem kapott gyermekgyógyászati betegeknek a PREZISTA-t a napi egyszeri PREZISTA/ritonavir adagolási rend szerint javasolt adni, míg a korábban HIV proteáz-inhibitor már kapott betegeknek a napi kétszeri adagolási rend szerint javasolt adni.

Ha speciális színezőanyagokkal szembeni túlérzékenység lehetősége áll fenn, a PREZISTA ajánlott dózisének eléréséhez csak a 75 mg-os és a 150 mg-os tabletta vagy a 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió használata lehet megfelelő.

Kihagyott dózisra vonatkozó ajánlások

Ha a beteg a szokásos időtől számított 6 órán belül elfelejti bevenni a PREZISTA és/vagy a ritonavir dózisát, utasítani kell, hogy ezt pótolja az előírt PREZISTA és ritonavir dózis étellel együtt történő minél előbbi bevételével. Ha a szokásos bevételi időt követően több mint 6 óra telik el, a kihagyott dózist a beteg ne pótolja és a továbbiakban az eredeti adagolási előírást kövesse.

Ez azért ajánlott, mert ritonavir jelenlétében a darunavir plazmafelezési ideje 15 óra, és a javasolt adagolási intervallum kb. 12 óra.

Ha egy beteg a gyógyszer bevitelét követő 4 órán belül hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étel fogyasztása mellett egy másik dózis PREZISTA-t kell bevennie kobicisztáttal vagy ritonavirral együtt. Ha egy beteg a gyógyszer bevitelét követően több mint 4 órával hányna, akkor a betegnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik dózis PREZISTA-t kobicisztáttal vagy ritonavirral.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Ebben a populációban kevés információ áll rendelkezésre és ezért a PREZISTA-t ebben a korcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A darunavir a máj útján metabolizálódik. Enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepes fokú (Child-Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott a dózismódosítás, de az ilyen betegeknél a PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. Alkalmazása súlyos májkárosodásban a darunavir-expozíció emelkedését és a biztonságosság csökkenését eredményezheti, ezért a PREZISTA-t súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) tilos alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA/ritonavir-t nem szabad adni 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, mivel ebben a populációban az adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható (lásd 5.1 pont). A PREZISTA/ritonavir-t nem szabad adni 3 éves kor alatt biztonságossági megfontolások miatt (lásd 4.4 és 5.3 pont).

A PREZISTA és a ritonavir testtömegben alapuló adagolási rendjét a fenti táblázat tartalmazza.

Terhesség és a szülést követő időszak

Nem szükséges a darunavir/ritonavir dózis módosítása a terhesség és a szülést követő időszak alatt. Ezért a PREZISTA/ritonavir-t a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat (lásd 4.4, 4.6 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A beteget utasítani kell arra, hogy a PREZISTA-t az alacsony dózisú ritonavirrel együtt az étkezés befejezését követő 30 percen belül vegyék be. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir-expozíciót (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium).

PREZISTA és egyidejűleg adott, alacsony dózisú ritonavir kombinációja erős CYP3A-induktorokkal, mint például rifampicinnel (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás lopinavir/ritonavir kombinált készítménnyel (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítményekkel (lásd 4.5 pont).

A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttes adása olyan hatóanyagokkal, melyeknek a clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes állapotokhoz vezet. Ezek a hatóanyagok az alábbiak lehetnek pl.:

- alfuzoszin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- asztemizol, terfenadin
- kolhicin, amikor vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák (lásd 4.5 pont)
- ergot alkaloid származékok (pl. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin és metilergonovin),
- elbasvir/grazoprevir
- ciszaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurazidon, pimoqid, kvetiapin, szertindol (lásd 4.5 pont)
- triazolám, orálisan alkalmazott midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámra vonatkozó figyelmeztetést lásd 4.5 pontban)
- szildenafil – pulmonális artériás hypertonia kezeléseként alkalmazva, avanafil
- szimvasztatin, lovasztatin és lomitapid (lásd 4.5 pont).
- ticagrelor (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Javasolt a virológiai válaszreakció rendszeres értékelése. Virológiai válaszreakció hiánya vagy elvesztése esetén rezisztencia vizsgálatot kell végezni.

A PREZISTA-t mindig szájon át kell adni alacsony dózisú ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásfokozóval és más antiretrovirális gyógyszerrel kombinálva (lásd 5.2 pont). A PREZISTA-kezelés megkezdése előtt a ritonavir Alkalmazási előírását el kell olvasni.

A ritonavir dózisának a 4.2 pontban javasolt dózisznál nagyobb emelése nem befolyásolta jelentősen a darunavir koncentrációját. A ritonavir dózisától való eltérés nem javasolt.

A darunavir elsősorban α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik. Ez a fehérjekötődés koncentrációfüggő, ami a kötődés telíthetőségét jelzi. Ezért nem zárható ki, hogy az α_1 -glikoproteinsavhoz erősen kötődő gyógyszereket a darunavir kiszoríthatja a fehérjekötésből (lásd 4.5 pont).

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek – napi egyszeri adagolás

A napi egyszeri PREZISTA kobicisztáttal vagy kis dózisú ritonavirral kombinálva nem adható egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (DRV-RAM-ok) esetén vagy ha a HIV-1 RNS értéke $\geq 100\,000$ kópia/ml vagy ha a CD4+sejtszám $< 100 \times 10^6$ sejt/l (lásd 4.2 pont). Az olyan kombinációkat, melyekben az optimalizált háttér-kezelés (Optimised Background Regimen; OBR) nem kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) foglalt magában, nem vizsgálták ebben a betegcsoportban. Korlátozott adat áll rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegekkel kapcsolatban (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA nem ajánlott 3 éves kor alatti vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek (lásd 4.2 és 5.3 pont).

Terhesség

A PREZISTA/ritonavir-t a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat. Elővigyázatosság szükséges azoknál a terhes betegeknél, akiknél egyidejűleg olyan más gyógyszerek adására is szükség van, amelyek tovább csökkenthetik a darunavir-expozíciót (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Idős betegek

Mivel a PREZISTA alkalmazásával kapcsolatban korlátozott információ áll rendelkezésre 65 éves vagy ennél idősebb betegek esetében, ezért a PREZISTA-t idősebb betegeken óvatosan kell alkalmazni, mivel ebben a korcsoportban számításba kell venni a csökkent májfunkció és a kísérőbetegségek gyakoribb előfordulását és az egyéb egyidejűleg alkalmazott terápiát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos bőrreakciók

A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program során (N = 3063) a betegek 0,4%-nál súlyos bőrreakciókat jelentettek, melyeket láz és/vagy a transzaminázok szintjének emelkedése kísérhet. A DRESS-t (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta bőrkiütés) és Stevens-Johnson-szindrómát ritkán ($< 0,1\%$), továbbá a forgalomba hozatalt követően toxicus epidermalis necrolysis és akut, generalizált exanthemás pustulosist jelentettek. A PREZISTA adását azonnal meg kell szakítani, ha súlyos bőrreakció okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek. Ezek lehetnek többek között súlyos bőrkiütés vagy lázzal járó bőrkiütés, általános gyengeség, fáradtság, izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagok, szájnyálkahártya léziók, conjunctivitis, hepatitis és/vagy eosinophília.

Gyakrabban fordult elő bőrkiütés a kezelésben már részesült olyan betegeknél, akik PREZISTA/ritonavir kombinációt és raltegravirt kaptak, mint olyan betegeknél, akik PREZISTA/ritonavir kombinációt raltegravir nélkül vagy raltegravirt PREZISTA nélkül kaptak (lásd 4.8 pont).

A darunavir molekula egy szulfonamid részt tartalmaz. A PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni ismert szulfonamid-érzékenység esetén.

Hepatotoxicitás

Gyógyszer-indukálta hepatitisz (pl. akut hepatitis, cytolytic hepatitis) jelentettek PREZISTA esetén. A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program (N = 3063) során PREZISTA/ritonavir kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek 0,5%-nál jelentettek hepatitisz. Előzetesen fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus, aktív hepatitis B vagy C fertőzést, szenvedő betegeknél fokozott a májműködési zavarok, köztük a súlyos vagy potenciálisan végzetes hepaticus nemkívánatos reakciók kockázata. Egyidejű hepatitis B vagy C vírusellenes antivirális kezelés esetén kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazási előírását is.

Megfelelő laboratóriumi vizsgálatot kell végezni a PREZISTA/ritonavir kombinációs kezelés előtt, és a betegeket a kezelés során monitorozni kell. Az SGOT/SGPT (ASAT/ALAT)-értékek gyakoribb ellenőrzése megfontolandó az egyidejűleg krónikus hepatitisben vagy cirrhosisban is szenvedő, illetve a kezelés előtt emelkedett májenzimszinttel rendelkező betegeknél, főképpen a PREZISTA/ritonavir kombinációs kezelés első néhány hónapjában.

Ha a PREZISTA/ritonavir kombinációt alkalmazó betegeknél májműködési zavar megjelenésére, illetve fokozódására utaló tünet (beleértve a májenzimek szintjének klinikailag jelentős emelkedését és/vagy olyan tüneteket, mint a fáradtság, anorexia, hányinger, sárgaság, sötét vizelet, a máj nyomásérzékenysége, hepatomegalia) jelentkezik, akkor azonnal mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy abbahagyását.

Egyidejűleg fennálló kóros állapotok

Májkárosodás

A PREZISTA biztonságosságát és hatásosságát súlyos májbetegségben szenvedő betegeken nem vizsgálták, ezért a PREZISTA adása ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A szabad darunavir plazmakoncentrációjának emelkedése miatt a PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni enyhe és közepes fokú májkárosodásban (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség különös elővigyázatosságra vagy a darunavir/ritonavir dózis módosítására. Mivel a darunavir és a ritonavir nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel jelentős mértékben eltávolíthatók lennének. Ezért nincs szükség különösebb elővigyázatossági intézkedésekre vagy dózismódosításokra ezen betegek körében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hemofiliás betegek

Fokozott vérékenység előfordulását jelentették, beleértve a spontán bőr haematomákat és a haemarthrost is, A és B típusú hemofiliában szenvedő, proteáz-inhibitorral (PI) kezelt betegeken. Néhány beteg kiegészítő kezelésként VIII-as faktort is kapott. A jelentett esetek több mint felében a PI kezelést folytatták, vagy újraindították a kezelés félbeszakítását követően. Ok-okozati összefüggést feltételeznek, bár a hatásmechanizmus még nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegek figyelmét fel kell hívni a fokozott vérékenység lehetőségére.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Osteonecrosis

Bár az osteonecrosis etiológiájára nézve multifaktoriálisnak tekinthető (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a magasabb testtömeg indexet), előfordulását különösen előrehaladott HIV-betegség és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, röviden: CART) esetén jelentették. A betegek figyelmét

fel kell hívni arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmakat, az ízületek merevségét vagy mozgási nehézségeket érzelnek.

Immun-rekonstitúciós gyulladási szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor gyulladási reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunisták kórokozók szemben, ami súlyos klinikai állapotok kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat jellemző módon a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Ide tartoznak például a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Valamennyi gyulladási tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. PREZISTA és alacsony dózisú ritonavir együttdadása során klinikai vizsgálatokban herpes simplex és herpes zoster fellángolását figyeltek meg.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

Gyógyszerkölsönhatások

Számos olyan interakciós vizsgálatot végeztek, ahol a darunavirt az ajánlottnál alacsonyabb dózisokban adták. Ezért feltételezhetően alábecsülték az együtt alkalmazott gyógyszerekre kifejtett hatásokat, és szükséges lehet a biztonságosság klinikai monitorozása. A más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokat lásd részletesen a 4.5 pontban.

Efavirenz naponta egyszer kombinációban adva hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val szuboptimális darunavir C_{min} -t eredményezhet. Ha az efavirenz PREZISTA-val kombinációban alkalmazzák, a 600/100 mg PREZISTA/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Életet veszélyeztető és fatális gyógyszerinterakciókat jelentettek kolhicinnel és a CYP3A-, illetve a P-glikoprotein erős inhibitoraival kezelt betegek esetén (P-gp; lásd 4.3 és 4.5 pont).

A PREZISTA 600 mg tabletta „sunset yellow” FCF (E110) színezőanyagot tartalmaz, ami allergiás reakciót okozhat.

A PREZISTA 75 mg, 150 mg és 600 mg tabletta kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Gyógyszerek, melyekre hatással lehet a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir

A darunavir és a ritonavir a CYP3A, CYP2D6 és P-gp inhibitora. A darunavir/ritonavir együttdadása olyan gyógyszerekkel, amelyeket elsősorban a CYP3A és/vagy a CYP2D6 metabolizál vagy a P-gp transzportál, ezen gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációját okozhatja, ezáltal terápiás hatásuk és mellékhatásaik fokozódhatnak vagy elhúzódhatnak.

A darunavir/ritonavir és olyan hatóanyagok együttes alkalmazása, amelyeknek az aktív metabolitja(i) a CYP3A izoenzim által keletkeznek, ezen aktív metabolit(ok) csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami ezen gyógyszerek terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet. Ezeket a gyógyszerkölsönhatásokat az alábbi „Interakció táblázat” írja le.

A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes állapotokhoz vezethet (szűk terápiás index) (lásd 4.3 pont).

A ritonavir által kiváltott teljes farmakokinetikai hatásfokozódás kb. 14-szeres szisztémás darunavir expozíciót eredményezett abban az esetben, ha az egyszeri 600 mg orális darunavir dózist naponta kétszer alkalmazott 100 mg ritonavirrel kombinálták. Ezért a PREZISTA kizárólag alacsony dózisu ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásfokozóval, adható együtt. (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 citokróm izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerek keverékével végzett klinikai vizsgálat a darunavir/ritonavir kombináció jelenlétében a CYP2C9 és CYP2C19 aktivitásának fokozódását és a CYP2D6 aktivitásának gátlását mutatta, mely az alacsony dózisu ritonavir jelenlétének tulajdonítható. Darunavir és ritonavir együttadása az elsődlegesen a CYP2D6 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerekkel (pl. flekainid, propafenon, metoprolol) ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, mely fokozhatja vagy elnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaikat. Darunavir és ritonavir együttadása az elsődlegesen a CYP2C9 (pl. warfarin) és a CYP2C19 (pl. metadon) izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerekkel ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti terápiás hatásukat.

Bár a CYP2C8-ra kifejtett hatást csak *in vitro* vizsgálták, a darunavir, a ritonavir és az elsődlegesen a CYP2C8 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerek (pl. paklitaxel, roziglitazon, repaglinid) együttadása ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti terápiás hatásukat.

A ritonavir gátolja a P-glikoprotein, OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket, és ezen transzporterek szubsztrátaival történő egyidejű alkalmazása ezeknek a vegyületeknek az emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti (pl. dabigatrán-etexilát, digoxin, sztatinok és boszentán; lásd az alábbi interakciós táblázatot).

A darunavir/ritonavir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek

A darunavir és a ritonavir a CYP3A útján metabolizálódnak. A CYP3A aktivitását indukáló gyógyszerek, várhatóan emelni fogják a darunavir és a ritonavir clearance-ét, csökkent plazma darunavir és ritonavir koncentrációt eredményezve (pl. rifampicin, orbáncfű, lopinavir). A darunavir és ritonavir más CYP3A gátló gyógyszerekkel való együttadása csökkentheti a darunavir és a ritonavir clearance-ét, ami emelkedett plazma darunavir- és ritonavir-koncentrációt eredményezhet (pl. indinavir, azol-típusú gombaellenes készítmények, mint például a klotrimazol). Ezeknek az interakcióknak a leírása megtalálható az alábbi interakciós táblázatban.

Interakció táblázat

A PREZISTA/ritonavir és az antiretrovirális és nem-antiretrovirális gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat az alábbi táblázat tartalmazza. Minden egyes farmakokinetikai paraméterre vonatkozó nyíl iránya a geometriai átlagarány 90%-os megbízhatósági intervallumán alapul, és (↔), ha a 80-125%-os tartományba, (↓), ha az alá és (↑), ha a fölé esik (nincs adat "NA").

Számos olyan interakciós vizsgálatot végeztek (lásd az alábbi táblázatban # -tel jelölve), ahol a darunavirt az ajánlottnál alacsonyabb dózisokban vagy eltérő adagolási sémával adták (lásd 4.2 pont, Adagolás). Ezért feltételezhetően alábecsülték az együtt alkalmazott gyógyszerekre kifejtett hatásokat, és szükséges lehet a biztonságosság klinikai monitorozása.

Az alábbi, gyógyszer-interakciós példákat bemutató lista nem teljes, ezért minden, a PREZISTA-val együtt adott gyógyszer kísérőiratát el kell olvasni a metabolizmus útjával, interakciós útvonalakkal, potenciális kockázatokkal, és az együttadásra vonatkozó megfelelő intézkedésekkel kapcsolatos információkért.

INTERACIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL ÉS ADAGOLÁSI AJÁNLÁSOK		
Gyógyszerkészítmény példák terápiás csoport szerint	Interakció Geometriai átlagarány (%)	Ajánlások az együttadásra vonatkozóan
HIV-ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK		
<i>Integráz lánctranszfer gátlók</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Keresztezett elrendezésű vizsgálati összehasonlítás a meglévő farmakokinetikai adatokkal	Az alacsony dózisu ritonavirral együtt adott PREZISTA és a dolutegravir dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Raltegravir	Egyes klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a raltegravir a darunavir plazmakoncentráció mérsékelt csökkenését okozhatja.	Jelenlegi ismereteink szerint a raltegravirnak a darunavir plazmakoncentrációragyakorolt hatása nem tűnik klinikailag jelentősnek. PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombináció raltegravirral együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.
<i>Nukleo(z)id reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)</i>		
Didanozin naponta 1 × 400 mg	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C _{min} NA didanozin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombináció didanozinnal együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A didanozint éhgyomorra kell alkalmazni, ezért az étellel együtt bevett PREZISTA/ritonavir kombináció adása előtt 1 órával vagy azután 2 órával kell alkalmazni.
Tenofovir dizoproxil naponta 1 × 245 mg	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir az MDR-1 transzportra gyakorolt hatás a vesetubulusokban)	A PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombináció és a tenofovir dizoproxil együttadásakor ajánlott lehet a veseműködés monitorozása, különösen szisztémás betegség vagy vesebetegség fennállása esetén vagy ha a beteg nephrotoxikus szereket kap.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Az emtricitabin/tenofovir alafenamid javasolt dózisa 200/10 mg naponta egyszer, ha a PREZISTA-t alacsony dózisu ritonavirral adják.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nem vizsgálták. Tekintettel az egyéb NRTI szerek eltérő eliminációs útjára, melyek közül a zidovudin, emtricitabin, sztavudin, lamivudin elsősorban a vesén keresztül választódnak ki, az abakavir metabolizmusában pedig a CYP450 nem játszik szerepet, ezek a gyógyszerek nem valószínű, hogy kölcsönhatásba lépnek a PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombinációval.	PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombináció ezekkel az NRTI szerekkel együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.

Nem nukleo(z)tíid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)		
Efavirenz naponta 1 × 600 mg	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz CYP3A gátlásból származóan) (↓ darunavir CYP3A serkentésből származóan)	Az emelkedett efavirenz-expozícióval összefüggésbe hozható központi idegrendszeri toxicitás klinikai monitorozása javasolt PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombináció és efavirenz együttadásakor. Efavirenz kombinációban adva naponta egyszer 800 /100 mg PREZISTA/ritonavirrel szuboptimális darunavir C _{min} -t eredményezhet. Ha az efavirenzet PREZISTA/ritonavir kombinációban alkalmazzák, 600/100 mg a PREZISTA/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni. (lásd 4.4 pont).
Etravirin naponta 2 × 100 mg	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Az alacsony dózisu ritonavirrel kombinált PREZISTA dózismódosítás nélkül adható együtt naponta kétszer adott 200 mg etravirinnel.
Nevirapin naponta 2 × 200 mg	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% #darunavir: koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek (↑ nevirapin CYP3A gátlásból származóan)	PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombináció és a nevirapin adható együtt dózismódosítás nélkül.
Rilpivirin naponta 1 × 150 mg	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	A rilpivirin dózismódosítás nélkül kombinálható a PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir-kezeléssel.
HIV proteáz-inhibitorok PI-k) (további alacsony dózisu ritonavir együttadása nélkül) †		
Atazanavir naponta 1 × 300 mg	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: naponta 1 × 300/100 mg atazanavir/ritonavir összehasonlítása naponta 1 × 300 mg atazanavir és naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir kombinációjával. Darunavir: naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 1 × 300 mg atazanavir kombinációjával.	Az atazanavir dózismódosítás nélkül kombinálható a PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir-kezeléssel.

Indinavir naponta 2 × 800 mg	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: naponta 2 × 800/100 mg indinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 800/400/100 mg indinavir/darunavir/ritonavirrel Darunavir: naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 800 mg indinavir kombinációjával.</p>	Indinavir és PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció egyúttadásakor intolerancia esetén indokolt lehet az indinavir dózisének napi 2 × 800 mg-ról napi 2 × 600 mg-ra való csökkentése.
Szakinavir naponta 2 × 1000 mg	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↑ 17% szakinavir AUC ↓ 6% szakinavir C_{min} ↓ 18% szakinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Szakinavir: naponta 2 × 1000/100 mg szakinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 1000/400/100 mg szakinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 1000 mg szakinavir kombinációjával.</p>	A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációt nem ajánlott szakinavirral együtt alkalmazni.
HIV proteáz-inhibitorok (PI-k) (alacsony dózisú ritonavirrel együtt) †		
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 400/100 mg	<p>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%</p> <p>‡ nem dózishoz igazított értékek alapján</p>	A 40%-kal csökkent darunavir-expozíció (AUC) miatt a kombináció megfelelő dózisait még nem állapították meg. Ezért az alacsony dózisú ritonavirrel egyúttadott PREZISTA és a lopinavir/ritonavir kombinált készítmény egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 533/133.3 mg		
CCR5 ANTAGONISTA		
Maravirok naponta 2 × 150 mg	<p>maravirok AUC ↑ 305% maravirok C_{min} NA maravirok C_{max} ↑ 129% darunavir, ritonavir koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek</p>	A maravirok dózisa legyen naponta 2 × 150 mg, ha alacsony dózisú ritonavirrel kombinált PREZISTA-val alkalmazzák egyidejűleg.
α1-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTA		
Alfuzozin	Elméleti megfontolások alapján a PREZISTA várhatóan növeli az alfuzozin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A PREZISTA egyidejű alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel és alfuzozinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

ANAESTHETICUM		
Alfentanil	Nem vizsgálták. Az alfentanil metabolizmusát a CYP3A mediálja, és így gátolhatja az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA.	Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA-val történő egyidejű alkalmazás az alfentanil dózisának csökkentését teheti szükségessé, és szükségessé teszi a tartós vagy késleltetett légzésdepresszió kockázatának monitorozását.
ANTIANGINÁS/ANTIARITMIÁS SZEREK		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (szisztémásan adott) Mexiletin Propafenon	Nem vizsgálták. A PREZISTA várhatóan növeli ezeknek az antiarrhythmiaszereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A és/vagy CYP2D6-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt, és ha rendelkezésre áll, ezeknél az antiarrhythmiaszereknél a terápiás koncentráció monitorozása javasolt, amikor alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg.
Amiodaron Bepidil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA és amiodaron, bepidil, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Digoxin egyszeri 0,4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin P-gp valószínű gátlásból származóan)	Mivel a digoxin terápiás indexe szűk, a darunavir/ritonavir terápiában részesülő betegnél javasolt a digoxin-kezelést a lehető legalacsonyabb dózissal kezdeni. A digoxin dózist óvatosan kell titrálni a kívánt klinikai hatás eléréséig, figyelembe véve a beteg általános állapotát.
ANTIBIOTIKUMOK		
Klaritromicin naponta 2 × 500 mg	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromicin koncentrációja nem volt kimutatható, amikor PREZISTA-val/ritonavirrel kombinálták. (↑ klaritromicin a CYP3A gátlásból és a lehetséges P-gp-gátlásból származóan)	Óvatosan kell eljárni, amikor a klaritromicint alacsony dózisú ritonavirral együttadott PREZISTA-val kombinálják. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a klaritromicin Alkalmazási előírását el kell olvasni a javasolt dózisért.
ANTIKOAGULÁNS/THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ		
Apixabán Rivaroxabán	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-nak ezekkel az antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti az antikoagulánsoknak a koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA alkalmazása nem javasolt egy olyan direkt orális antikoagulánssal (DOAC), mely a CYP3A4-en metabolizálódik és a P-gp-vel transzportálódik, mert ez fokozott vérzési kockázathoz vezethet.

Dabigatrán-etexilát Edoxabán	dabigatrán-etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg egyszeri dózis:</u> dabigatrán AUC ↑ 72% dabigatrán C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg naponta egyszer:</u> dabigatrán AUC ↑ 18% dabigatrán C _{max} ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: A PREZISTA/rtv DOAC-kal történő együttes alkalmazása esetén klinikai monitorozás és/vagy a DOAC dóziscsökkentése megfontolandó, ha a P-gp-vel transzportálódó DOAC nem metabolizálódik a CYP3A4-en, ideértve a dabigatrán-etexilátot és az edoxabánt is.
Ticagrelor	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA ticagrelorral történő együttes alkalmazása növelheti a ticagrelor koncentrációját (CYP3A és/vagy P-glükoprotein gátlás).	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA ticagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klopidogréll	Nem vizsgálták. A klopidogréll együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val várhatóan csökkenti a klopidogréll aktív metabolitjának plazmakoncentrációját, ami csökkentheti a klopidogréll thrombocyta-aggregáció-gátló aktivitását.	A klopidogréll együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val nem javasolt. Más, olyan thrombocyta-aggregáció-gátlók alkalmazása javasolt (pl. prazugrel), amit nem befolyásol a CYP-gátlás vagy -indukció.
Warfarin	Nem vizsgálták. A darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombináció egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a warfarin koncentrációt.	A nemzetközi normalizált hányados (INR) monitorozása szükséges, ha a warfarint PREZISTA/alacsony dóziszú ritonavir-kezeléssel kombinálják.
ANTI-KONVULZÍV SZEREK		
Fenobarbitál Fenitoin	Nem vizsgálták. A fenobarbitál és a fenitoin várhatóan csökkentik a darunavir és farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját (CYP450 enzimek indukciója)	A PREZISTA/alacsony dóziszú ritonavir-kezelés nem kombinálható ezekkel a gyógyszerekkel.
Karbamazepin naponta 2 × 200 mg	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	A PREZISTA/ritonavir kombináció adagolásának módosítása nem ajánlott. Ha a PREZISTA/ritonavir kombináció és a karbamazepin egyidejű adása szükséges, a betegeknél figyelni kell a karbamazepinnel összefüggő lehetséges mellékhatásokat. A karbamazepin-koncentrációt monitorozni kell, és a dózist a megfelelő válasz eléréséig kell titrálni. A megfigyelések alapján a karbamazepin dózisének 25-50%-os csökkentésére lehet szükség a PREZISTA/ritonavir kombináció mellett.

Klonazepám	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA együttadása klonazepámmal növelheti a klonazepám plazmakoncentrációját. (CYP3A gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha a PREZISTA-t hatásfokozóval és klonazepámmal adják együtt.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Paroxetin naponta egyszer 20 mg Szertralin naponta egyszer 50 mg Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	<p>paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C_{min} ↓ 37% paroxetin C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ szertralin AUC ↓ 49% szertralin C_{min} ↓ 49% szertralin C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔</p> <p>Az alacsony dóziséjú ritonavirral kiegészített PREZISTA-nak ezekkel az antidepresszánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a koncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)</p>	<p>Ha antidepresszánsokat alacsony dóziséjú ritonavirral kiegészített PREZISTA-val adnak együtt, a javasolt módszer az antidepresszáns dóziséjének az antidepresszánsra adott válaszreakció klinikai értékelésén alapuló dózisztitrálás. Emellett azoknál a betegeknél, akik ezeknek az antidepresszánsoknak a stabil dóziséjait alkalmazzák, és alacsony dóziséjú ritonavirral kiegészített PREZISTA-kezelést kezdenek, az antidepresszánsra adott válaszreakció monitorozása szükséges.</p> <p>Az alacsony dóziséjú ritonavirral kiegészített PREZISTA és ezeknek az antidepresszánsoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és az antidepresszáns dóziséjének módosítására lehet szükség.</p>
ANTIEMETIKUMOK		
Domperidon	Nem vizsgálták.	A domperidon együttadása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val ellenjavallt.
ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Vorikonazol	Nem vizsgálták. A ritonavir csökkentheti a vorikonazol plazmakoncentrációját. (CYP450 enzimek ritonavir általi indukálása)	A vorikonazol nem adható együtt a PREZISTA/alacsony dóziséjú ritonavir kombinációval, csak abban az esetben, ha az előny/kockázat arány mérlegelése alapján a vorikonazol alkalmazása indokolt.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Pozakonazol Klotrimazol	<p>Nem vizsgálták. A PREZISTA növelheti a gombaellenes szerek plazmakoncentrációját, és a pozakonazol, izavukonazol, itrakonazol vagy flukonazol növelheti a darunavir koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)</p> <p>Nem vizsgálták. A klotrimazol egyidejű szisztémás alkalmazása darunavir/alacsony dóziséjú ritonavir kombinációval növelheti a darunavir és/vagy klotrimazol plazmakoncentrációját. darunavir AUC_{24h}-érték ↑ 33% (populációs farmakokinetikai modellen alapulva)</p>	Elővigyázatosság indokolt és klinikai monitorozás javasolt. A napi itrakonazol dózis nem haladhatja meg a 200 mg-ot, ha együttes alkalmazás szükséges

KÖSZVÉNYELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Kolhicin	Nem vizsgálták. A kolhicin egyidejű szisztémás alkalmazása darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval növelheti a kolhicin-expozíciót. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A kolhicin dózisának csökkentése, illetve a kolhicin kezelés megszakítása javasolt a normál vesefunkciójú vagy májfunkciójú betegek esetén, ha PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir együttes adása szükséges. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt a kolhicin és az alacsony dózisú ritonavirrel kombinált PREZISTA egyidejűleg (lásd 4.3 és 4.4 pont).
MALÁRIAELLENES SZEREK		
Artemether/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 dózis: 0., 8., 24., 36., 48. és 60. órában	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihidroartemizinin AUC ↓ 18% dihidroartemizinin C _{min} ↔ dihidroartemizinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	A PREZISTA és artemether/lumefantrin kombináció a dózis módosítása nélkül alkalmazható, azonban a lumefantrin expozíció emelkedése miatt, a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni.
ANTIMYCOBACTERIALIS SZEREK		
Rifampicin Rifapentin	Nem vizsgálták. A rifapentin és a rifampicin erős CYP3A4-induktorok, és kimutatták, hogy az egyéb proteáz-inhibitorok koncentrációjának lényeges csökkenését okozza, amely virológiai kudarchoz és rezisztencia kialakulásához vezethet (CYP450 enzim-indukció). A csökkent expozíció ellensúlyozására tett kísérletek során az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott egyéb proteáz-inhibitorok dózisának növelésekor májreakciók nagy gyakoriságát figyelték meg a rifampicinnel.	A rifapentin és az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített kiegészített PREZISTA kombinációja nem javasolt. PREZISTA és egyidejűleg adott, alacsony dózisú ritonavir kombinációja rifampicinnel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

<p>Rifabutin másodnaponta 1 × 150 mg</p>	<p>rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min}** ↑ NA rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit)</p> <p>Az interakciós vizsgálatban a rifabutin napi szisztémás expozíciója az önmagában adott napi egyszeri 300 mg-os kezelés, illetve PREZISTA/ritonavirrel (naponta 2 × 600/100 mg) kombinációban másodnaponta egyszer adott 150 mg-os kezelés esetén hasonló volt, a 25-O-dezacetil-rifabutin aktív metabolit napi expozíciójának kb. 10-szeres növekedése mellett. Továbbá a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) összességének AUC-értéke 1,6-szeresére növekedett, míg a C_{max} hasonló maradt. A napi egyszeri 150 mg-os referencia dózissal való összehasonlítás adatai hiányoznak.</p> <p>(A rifabutin a CYP3A induktora és szubsztrátja.) A darunavir szisztémás expozíciójának növekedését figyelték meg, ha a PREZISTA/100 mg ritonavir-kezeléssel egyidejűleg rifabutint alkalmaztak (másodnaponta egyszer 150 mg).</p>	<p>A ritonavirral együtt alkalmazott PREZISTA kombinációt kapó betegeknek a 300 mg/nap szokásos rifabutin dózis 75%-os csökkentése (azaz másodnaponta egyszer 150 mg rifabutin) és a rifabutinnal összefüggő nemkívánatos hatások fokozott monitorozása indokolt. Amennyiben biztonságossági kérdések merülnek fel, a rifabutin adagolása közötti időszak további meghosszabbítását és/vagy a rifabutin szintek monitorozását meg kell fontolni. Figyelembe kell venni a HIV-fertőzött betegek tuberkulózisának megfelelő kezelésére vonatkozó hivatalos szakmai útmutatót. A PREZISTA/ritonavir biztonságossági profilja alapján a darunavir expozíciójának rifabutin jelenlétében történő növekedése nem indokolja a PREZISTA/ritonavir dózisének módosítását. Farmakokinetikai modellezés alapján ez a 75%-os adagolás csökkentés akkor is alkalmazható, ha a betegek a rifabutint 300 mg/nap dózistól eltérő dózisban kapják.</p>
DAGANATELLENES SZEREK		
<p>Dazatinib Nilotinib Vinblasztin Vinkrisztin</p> <p>Everolimusz Irinotekán</p>	<p>Nem vizsgálták. A PREZISTA várhatóan növeli ezeknek a daganatellenes szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)</p>	<p>Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, amikor alacsony dózisu ritonavirral kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg, ami az ezekkel a szerekkel rendszerint járó nemkívánatos események potenciális gyakoribbá válását eredményezi. Ezen daganatellenes szerek egyikének alacsony dózisu ritonavirral kiegészített PREZISTA-val történő kombinálásakor elővigyázatosság javasolt.</p> <p>Az everolimusz vagy irinotekán és az alacsony dózisu ritonavirral kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása nem javasolt.</p>

ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK		
Kvetiapin	Not studied. PREZISTA is expected to increase these antipsychotic plasma concentrations. (CYP3A-gátlás)	Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA együttdása kvetiapinnal ellenjavallt, mivel ez növelheti a kvetiapinnal összefüggő toxicitást. A kvetiapin emelkedett koncentrációi kómához vezethetnek (lásd 4.3 pont).
Perfenazin Riszperidon Tioridazin	Nem vizsgálták. A PREZISTA várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-, CYP2D6- és/vagy P-gp-gátlás)	Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA-val történő egyidejű alkalmazáskor ezen gyógyszerek dózisának a csökkentésére lehet szükség.
Lurazidon Pimozid Szertindol		Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA és a lurazidon, pimozid vagy szertindol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
β-BLOKKOLÓK		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nem vizsgálták. A PREZISTA várhatóan növeli ezeknek a β-blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6-gátlás)	A PREZISTA β-blokkolókkal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt. A β-blokkolók alacsonyabb dózisban történő alkalmazása mérlegelendő.
KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nem vizsgálták. PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció várhatóan emelheti a kalcium-csatorna blokkolók plazmakoncentrációit. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	A terápiás hatás és a mellékhatások gondos klinikai monitorozása ajánlott, ha ezen gyógyszereket a PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg alkalmazzák.

KORTIKOSZTEROIDOK		
Elsődlegesen a CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidok (köztük a betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamkinolon)	<p>Flutikazon: egy klinikai vizsgálatban, ahol naponta 2×100 mg ritonavir kapszula mellett intranazálisan $50 \mu\text{g}$ flutikazon-propionátot (naponta négyszer) alkalmaztak 7 napon át egészséges önkénteseken, a flutikazon-propionát plazmakoncentrációi jelentősen emelkedtek, miközben az intrinsic kortizolszintek megközelítőleg 86%-kal (90%-os konfidencia intervallum: 82-89%) csökkentek. Kifejezettebb hatás várható a flutikazon inhalációs alkalmazása során. A ritonavir és az inhalációs vagy intranazális flutikazon együttes alkalmazása során a kortikoszteroid szisztémás hatásait jelentették, így Cushing szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót. A flutikazon magas szisztémás expozíciójának hatása a ritonavir plazmaszintjeire nem ismert.</p> <p>Más kortikoszteroidok: interakciót nem vizsgáltak. Ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációja megnövekedhet, amikor alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített PREZISTA-val adják együtt, ami csökkent szérumszintű kortizol-koncentrációt eredményez.</p>	<p>PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttes alkalmazása olyan kortikoszteroidokkal (minden alkalmazási mód esetén), amelyek a CYP3A útján metabolizálódnak, megnövelheti a szisztémás kortikoszteroid hatások kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót is.</p> <p>CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidokkal történő együttes alkalmazás nem ajánlott, csak abban az esetben, ha a kezelés várhatóan nagyobb előnnyel jár a beteg számára, mint a kockázat, mely esetben a betegeknek a szisztémás kortikoszteroid hatások monitorozása szükséges.</p> <p>Különösen hosszútávú használat céljából megfontolandó olyan alternatív kortikoszteroidok alkalmazása, melyek metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól, pl. beklometazon.</p>
Dexametazon (szisztémás)	Nem vizsgálták. A dexametazon csökkentheti a darunavir plazmakoncentrációját. (CYP3A indukció)	A szisztémás dexametazont óvatosan kell alkalmazni a PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációval.
ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Boszentán	Nem vizsgálták. A boszentán és alacsony dózisú ritonavirrel kombinált PREZISTA egyidejű alkalmazása növelheti a boszentán plazmakoncentrációját. A boszentán várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy farmakológiai hatásfokozója plazmakoncentrációját. (CYP3A indukció)	A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációval történő együttes adásakor a beteg boszentán-tolerabilitását monitorozni kell.
HEPATITIS C-VIRUS (HCV) KÖZVETLENÜL HATÓ VIRUSELLENES SZEREK		
<i>NS3-4A proteázgátlók</i>		
Elbasvir/grazoprevir	A PREZISTA alacsony dózisú ritonavirrel növelheti a grazoprevir expozícióját. (CYP3A és OATP1B gátlás)	A PREZISTA egyidejű alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel és elbasvir/grazoprevirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Glekaprevir/pibrentasvir	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA fokozhatja a glekaprevir- és a pibrentasvir-expozíciót. (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B/3 gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a glekaprevir/pibrentasvir együttes alkalmazása nem javasolt.

GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. A közönséges orbáncfű várhatóan csökkenti a darunavir és a ritonavir plazmakoncentrációit. (CYP450 indukció)	A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel egyidejűleg nem szabad közönséges orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó készítményt alkalmazni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már szed közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítményt, akkor annak szedését le kell állítani, és a vírusszinteket lehetőség szerint ellenőrizni kell. A darunavir (és a ritonavir) expozíció megnövekedhet a közönséges orbáncfű kezelés leállításakor. Az indukciós hatás a közönséges orbáncfű-kezelés abbahagyása után még legalább 2 hétig fennállhat.
HMG CO-A REDUKTÁZGÁTLÓK		
Lovasztatin Szimvasztatin	Nem vizsgálták. A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja várhatóan jelentősen megemelkedik PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációval való együttadáskor. (CYP3A gátlás)	A lovasztatin és a szimvasztatin megemelkedett plazmakoncentrációi myopathiát, beleértve a rhabdomyolysist is, okozhatnak. Ezért a PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció egyidejű alkalmazása ellenjavallt lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin naponta 1 × 10 mg	atorvasztatin AUC ↑ 3-4-szeres atorvasztatin C _{min} ↑ ≈5,5-10-szeres atorvasztatin C _{max} ↑ ≈2-szeres #darunavir/ritonavir	Amennyiben az atorvasztatin és PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir terápia egyidejű alkalmazása javasolt, a kezelést az atorvasztatin naponta 1 × 10 mg-os dóziséval ajánlott kezdeni. A klinikai választól függően fokozatosan lehet emelni az atorvasztatin dóziséát.
Pravasztatin egyszeri 40 mg	pravasztatin AUC ↑ 81% [¶] pravasztatin C _{min} NA pravasztatin C _{max} ↑ 63% [¶] az egyének korlátozott hányadában legfeljebb 5-szörös emelkedést váltott ki	Amennyiben indokolt a pravasztatin és PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir terápia egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb pravasztatin dózissal kell kezdeni és a dózist titrálni kell a kívánt klinikai hatás eléréséig, a biztonságosság monitorozása mellett.
Rozuvasztatin naponta 1 × 10 mg	rozuvasztatin AUC ↑ 48% rozuvasztatin C _{max} ↑ 144% publikált adatok alapján darunavir/ritonavir kombinációval	Amennyiben indokolt a rozuvasztatin és PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir terápia egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb rozuvasztatin dózissal kell kezdeni és a dózist, a biztonságosság monitorozása mellett, a kívánt klinikai hatás eléréséig emelni kell.
EGYÉB LIPIDSZINTET MÓDOSÍTÓ SZEREK		
Lomitapid	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli a lomitapid expozícióját, ha együttesen alkalmazzák. (CYP3A-gátlás)	Az együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Ranitidin naponta 2 × 150 mg	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció a dózis módosítása nélkül alkalmazható H ₂ -receptor antagonistákkal együtt.
IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz Everolimusz	Nem vizsgálták. Ezeknek az immunszuppresszánsoknak az expozíciója növekedni fog, amikor alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg. (CYP3A-gátlás)	Az immunszuppresszív szer terápiás monitorozását el kell végezni, amennyiben egyidejű alkalmazásra kerül sor. Az everolimusz és az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása nem javasolt.
INHALÁLT BÉTA AGONISTÁK		
Szalmeterol	Nem vizsgálták. A szalmeterol darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazása növelheti a szalmeterol plazmakoncentrációt.	PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttes adása szalmeterollal nem ajánlott. A kombináció növelheti a szalmeterol cardiovascularis mellékhatásainak kockázatát, beleértve a QT-távolság megnyúlását, a palpitációt, illetve a sinus tachycardiát.
KÁBITÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK / OPIOID FÜGGŐSÉG KEZELÉSE		
Metadon egyedi dózis, napi 1 × 55-150 mg-os tartományban	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	A metadon dózisát nem kell módosítani, ha egyidejű adását kezdeményezik PREZISTA/ritonavir kombinációval. Azonban emelt metadon dózisra lehet szükség hosszabb idejű együttadás esetén a ritonavir metabolizációt indukáló hatása miatt. Ezért klinikai monitorozás ajánlott, mivel a fenntartó terápiát néhány betegnél esetleg módosítani kell.
Buprenorfin/naloxon naponta 1 × 8/2 mg– 16/4 mg	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} NA naloxon C _{max} ↔	A norbuprenorfin farmakokinetikai paraméterei emelkedésének klinikai jelentőségét még nem állapították meg. A buprenorfin dózisának módosítására valószínűleg nincs szükség, ha PREZISTA-val/ritonavirral adják együtt, de az opioid toxicitás jeleinek gondos klinikai monitorozása ajánlott.
Fentanil Oxikodon Tramadol	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA növelheti ezeknek a fájdalomcsillapítóknak a plazmakoncentrációját (CYP2D6 és/vagy CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-t és ezeket a fájdalomcsillapítókat együttesen alkalmazzák.

ÖSZTROGÉN ALAPÚ FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Droszpirenon Etinilösztadiol (3 mg/0.02 mg naponta egyszer)	Nem vizsgálták darunavir/ritonavir kombinációval.	PREZISTA és egy droszpirenon-tartalmú készítmény együttadása esetén klinikai monitorozás javasolt, a hyperkalaemia lehetősége miatt.
Etinilösztadiol Noretindron naponta 1 × 35 µg/1 mg	etinilösztadiol AUC ↓ 44% ^β etinilösztadiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilösztadiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron C _{min} ↓ 30% ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β darunavir/ritonavir kombinációval	Ösztrogén alapú fogamzásgátlók és PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttadásakor alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátlást kell alkalmazni. Az ösztrogéneket hormonpótló terápiaként alkalmazó betegeknél az ösztrogénhiány jeleinek klinikai megfigyelése szükséges.
OPIÁT-ANTAGONISTÁK		
Naloxegol	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és naloxegol együttadása ellenjavallt.
5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)		
Erectilis dysfunkció kezeléseként: Avanafil Szildenafil Tadalafil Vardenafil	Egy interakciós vizsgálatban [#] hasonló szisztémás sildenafilil expozíciót figyeltek meg, ha egyszeri 100 mg sildenafililt önmagában vagy ha egyszeri 25 mg sildenafililt PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációval együtt alkalmaztak.	Az avanafil és az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA kombináció alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erectilis dysfunkció kezeléseként alkalmazott egyéb PDE-5 gátlók PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazásakor óvatosság szükséges. Ha a PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel egyidejűleg sildenafilil, vardenafil vagy tadalafil adása szükséges, az ajánlott dózis nem haladhatja meg sildenafililnél az egyszeri 25 mg-ot 48 óránként, a vardenafilnél az egyszeri 2,5 mg-ot 72 óránként, a tadalafilnál pedig az egyszeri 10 mg-ot 72 óránként.
Pulmonális artériás hipertonia kezeléseként: Szildenafil Tadalafil	Nem vizsgálták. A pulmonális artériás hipertonia kezeléséként alkalmazott szildelafilil vagy tadelafilil egyidejű alkalmazása darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval növelheti a szildelafilil és tadelafilil plazmakoncentrációit. (CYP3A-gátlás)	A PREZISTA és az alacsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg, a pulmonális artériás hipertonia kezelésére alkalmazott szildelafilil biztonságos és hatásos dózist nem határozták meg. A sildenafililal összefüggő mellékhatások (beleértve: látászavar, hypotensio, elhúzódó erectio, ájulás) lehetősége emelkedett. Ezért a pulmonális artériás hipertonia kezeléséként alkalmazott szildelafilil egyidejű adása a PREZISTA és alacsony dózisú ritonavir kombinációval ellenjavallt. (lásd 4.3 pont). A pulmonális artériás hipertonia kezeléséként alkalmazott tadalafilil egyidejű adása a PREZISTA és alacsony dózisú ritonavir kombinációval nem javasolt.

PROTONPUMPA GÁTLÓK		
Omeprazol naponta 1 × 20 mg	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció a dózis módosítása nélkül alkalmazható protonpumpa gátlókkal együtt.
SZEDATÍVUMOK/HYPNOTICUMOK		
Buszpiro Klorazepát Diazepám Esztazolám Flurazepám Midazolám (parenterálisan adott) Zolpidem	Nem vizsgálták. A szedatívumok/hypnoticumok nagymértékben a CYP3A metabolizálja. A PREZISTA/ritonavir egyidejű alkalmazása nagymértékben növelheti ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációját. Ha a parenterális midazolámot alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg, az nagymértékben növelheti ennek a benzodiazepinnek a koncentrációját. A parenterális midazolám és egyéb proteáz-inhibitorok egyidejű alkalmazásából származó adatok a midazolám plazmaszintjének esetleg 3-4-szeres növekedésére utalnak.	A PREZISTA és ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a szedatívumok/hypnoticumok alacsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő. Ha a parenterális midazolámot alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg, azt intenzív osztályon vagy hasonló, olyan környezetben kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén biztosítható a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő gyógyszeres kezelés. A midazolám dózismódosítása mérlegelendő, különösen akkor, ha több mint egyetlen dózis kerül beadásra. Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített PREZISTA triazolámmal vagy oralis midazolámmal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Midazolám (oralisan adott) Triazolam		
EJACULATIO PRAECOX KEZELÉSE		
Dapoxetin	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és dapoxetin együttdadása ellenjavallt.
UROLÓGIAI GYÓGYSZEREK		
Fezoterodin Szolifenacin	Nem vizsgálták.	Kellő körültekintéssel adható. A fezoterodin vagy szolifenacin mellékhatásainak monitorozása. A fezoterodin vagy szolifenacin dózisának csökkentésére lehet szükség.

Vizsgálatokat végeztek a darunavir javasolt dózisánál alacsonyabb dózissal vagy különböző adagolási rendekkel (lásd 4.2 pont Adagolás).

† A PREZISTA és 100 mg ritonavir kombináció más HIV proteáz-inhibitorokkal (pl. [fosz]amprenavir és tipranavir) való együttdadásának hatásosságát és biztonságosságát HIV-betegeken nem állapították meg. A jelenlegi kezelési irányelvek szerint proteáz-inhibitorokkal történő kettős kezelés általában nem ajánlott.

‡ Vizsgálatot végeztek napi egyszeri 300 mg tenofovir dizoproxil fumaráttal

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabályként, amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról dönt terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére, következményesen csökkentve a HIV-fertőzés vertikális transzmissziójának kockázatát újszülöttbe, figyelembe kell venni mind az állatkísérletekből származó adatokat, mind a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat.

Terhes nőkön nem végeztek darunavirrel a terhesség kimenetelére vonatkozó, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció terhesség idején csak akkor alkalmazható, ha a potenciális előny meghaladja a potenciális kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a darunavir kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Patkányokon végzett kísérletek kimutatták a darunavir anyatejbe történő kiválasztódását, és nagy dózisok (1000 mg/kg/nap) alkalmazása az utódban toxicitást eredményezett.

A PREZISTA-kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt nem szabad szoptatniuk.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nincsenek humán adatok a darunavir fertilitásra kifejtett hatására vonatkozóan. A darunavir-kezelés patkányokon nem hatott sem a pázásra, sem a fertilitásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A PREZISTA ritonavirrel kombinációban nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban néhány betegen szédülést jelentettek a PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációt tartalmazó kezelések során, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességének megítélésakor (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai fejlesztési program során (N = 2613, előzőleg már kezelt beteg, akiknél a terápiát naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavir adásával kezdték) a betegek 51,3%-a tapasztalt legalább egy mellékhatást. A betegek teljes átlagos kezelési időtartama 95,3 hét volt. A klinikai vizsgálatok során jelentett és a spontán jelentések alapján a leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, hányinger, bőrkiütés, fejfájás és hányinger voltak. A leggyakoribb súlyos reakciók az akut veseelégtelenség, myocardialis infarctus, immunrekonstitúciós szindróma, thrombocytopenia, osteonecrosis, hasmenés, hepatitis és láz voltak.

A 96-hetes elemzés alapján a korábban kezelésben még nem részesült betegeknél a napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavir biztonságossági profilja hasonló volt a naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavirt kapó, előzőleg már kezelt betegeknél észlelthez, kivéve a hányingert, melyet gyakrabban figyeltek meg a kezelésben még nem részesült betegeknél. A hányinger enyhe formában jelentkezett. A napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavir-kezelést átlagosan 162,5 hétig kapó, korábban kezelésben nem részesült betegek adatainak 192-hetes elemzésekor nem azonosítottak új biztonságossági tényezőt.

A mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategória szerint csoportosítva vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A darunavir/ritonavir mellett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások

MedDRA szervrendszer Gyakorisági kategória	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>	
nem gyakori	herpes simplex
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	thrombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia
ritka	emelkedett eozinofilszám
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma, (gyógyszer)túlérzékenység
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypothyreosis, pajzsmirigy stimuláló hormon emelkedett vérszintje
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia
nem gyakori	köszvény, anorexia, étvágycsökkenés, testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, hyperglykaemia, inzulin rezisztencia, nagy sűrűségű lipoprotein csökkenése, étvágyfokozódás, polydipsia, emelkedett szérum laktát dehidrogenáz
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	álmatlanság
nem gyakori	depresszió, dezorientáció, szorongás, alvászavar, szokatlan álmok, rémálom, csökkent libido,
ritka	zavart tudatállapot, hangulatváltozás, nyugtalanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	fejfájás, perifériás neuropathia, szédülés
nem gyakori	letargia, paraesthesia, hypaesthesia, dysgeusia, figyelemzavar, memóriazavar, aluszékonyság
ritka	ájulás, görcsroham, ageusia, alvási fázis ritmusának zavara
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
nem gyakori	conjunctiva hyperaemia, száraz szem
ritka	látászavar
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	vertigo
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
nem gyakori	myocardialis infarctus, angina pectoris, QT-távolság megnyúlás az EKG-n, tachycardia
ritka	akut myocardialis infarctus, sinus bradycardia, palpitáció
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypertensio, kipirulás

<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	dyspnoe, köhögés, orrvérzés, torok irritáció
ritka	rhinorrhoea
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés
gyakori	hányás, hányinger, hasi fájdalom, emelkedett szérum amiláz, dyspepsia, haspuffadás, flatulencia
nem gyakori	pancreatitis, gastritis, gastrooesophagilis reflux betegség, stomatitis aphtosa, émelygés, szájszárazság, hasi diszkomfortérzés, székrekedés, emelkedett szérum lipáz, böfögés, orális dysaesthesia
ritka	stomatitis, vérhányás, ajakgyulladás, ajakszárazság, lepedékes nyelv
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett alanin aminotranszferáz
nem gyakori	hepatitis, cytolyticus hepatitis, steatosis hepatis, hepatomegalia, emelkedett transzamináz, emelkedett aszpartát aminotranszferáz, emelkedett szérum bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	
gyakori	bőrkiütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythematosus és viszkető bőrkiütést is), pruritus
nem gyakori	angioödéma, generalizált bőrkiütés, allergiás dermatitis, urticaria, ekcéma, erythema, hyperhidrosis, éjszakai izzadás, alopecia, akne, száraz bőr, köröm elszíneződés
ritka	DRESS, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme, dermatitis, seborrhoeás dermatitis, bőrlézió, xeroderma
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis, akut, generalizált exanthemás pustulosis
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	myalgia, osteonecrosis, izomgörcsök, izomgyengeség, arthralgia, végtagfájdalom, osteoporosis, emelkedett szérum kreatinin foszfokináz
ritka	musculoskeletalis merevség, arthritis, ízületi merevség
<i>Vese és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, nephrolithiasis, emelkedett szérum kreatinin, proteinuria, bilirubinuria, dysuria, nocturia, pollakisuria

ritka	csökkent kreatinin clearance
ritka	kristály nephropathia [§]
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	asthenia, fáradtság
nem gyakori	pyrexia, mellkasi fájdalom, perifériás ödéma, rossz közérzet, forróságérzet, irritabilitás, fájdalom
ritka	hidegrázás, különös érzés, xerosis

[§] a forgalombahozatalt követően azonosított mellékhatás. Az alkalmazási előírásra vonatkozó irányelv szerint (2. revízió, 2009. szeptember) ennek a mellékhatásnak a forgalombahozatalt követő gyakoriságát a „3-as szabály” alapján határozták meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés

A klinikai vizsgálatok során a bőrkiütés leginkább enyhe-közepes formában jelentkezett, gyakran a kezelés első négy hetében, és az adagolást folytatva elmúlt. Súlyos bőrreakció esetén lásd a figyelmeztetést a 4.4 pontban.

A korábban kezelésben részesült betegeknél alkalmazott raltegravir klinikai fejlesztési programja alatt a bőrkiütést, függetlenül a kiváltó októl, a PREZISTA/ritonavir + raltegravir kezelésekkkel összefüggésben gyakrabban figyelték meg mint azokkal a kezelésekkkel, amelyek PREZISTA/ritonavir kombinációt raltegravir nélkül vagy raltegravirt PREZISTA/ritonavir nélkül tartalmaztak. A vizsgáló által gyógyszerrel összefüggőnek minősített bőrkiütés azonos arányban fordult elő. A bőrkiütés expozíció arányos előfordulása (minden kiváltó ok) 100-betegévenként (patient-years; PYR) 10,9, 4,2 és 3,8 volt, a gyógyszerrel összefüggő előfordulás 100-betegévenként 2,4, 1,1 és 2,3 volt. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt bőrkiütések súlyossága enyhétől a közepes súlyossági fokig terjedt és nem eredményezte a kezelés megszakítását (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Vázizomrendszeri rendellenességek

Emelkedett CPK aktivitást, myalgia, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek proteáz-inhibitorok alkalmazásakor, különösen NRTI-kel való kombináció esetén.

Osteonecrosis eseteit jelentették, főként az általánosan elfogadott kockázati tényezőkkel rendelkező betegeken, előrehaladott HIV-betegség vagy tartós kombinációs antiretrovirális terápia (CART) esetén. Gyakorisága ismeretlen (lásd 4.4 pont).

Immun-rekonstitúciós gyulladáso szindróma

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegeken az antiretrovirális kombinációs terápia (CART) megkezdésekor gyulladáso reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Vérzés hemofiliás betegeknél

Antiretrovirális proteáz-inhibitorokkal kezelt hemofiliás betegeknél fokozott spontán vérzésekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A biztonságosság értékelése gyermekeken három II. fázisú vizsgálatból származó biztonságossági adatok 48-hetes elemzésén alapul. Az alábbi betegpopulációkat értékelték (lásd 5.1 pont):

- 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, 6 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 20 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekbeteget, aki naponta kétszer PREZISTA tablettát kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 21 antiretrovirális kezelésben már részesült, 3 –< 6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig (16 részvevő 15 kg-tól < 20 kg-ig) testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekbeteget, aki naponta kétszer PREZISTA belsőleges szuszpenziót kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 12, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, 12 év és betöltött 18. életév közötti éves és legalább 40 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekbeteget, aki naponta egyszer PREZISTA tablettát kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 5.1 pont).

Ezeknél a gyermekeknél a biztonságossági profil összességében hasonló volt a felnőtt populációban megfigyelthez.

Egyéb különleges betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy C vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek

Naponta 2 × 600 mg PREZISTA és 100 mg ritonavir kombinációs kezelésben részesülő 1968, előzőleg már kezelt beteg közül 236 beteg szenvedett hepatitis B vagy C vírus okozta társfertőzésben. A társfertőzésben szenvedő betegeknek nagyobb valószínűséggel észleltek magasabb kiindulási és a kezelés által kiváltott hepatikus transzamináz emelkedést, mint azoknál, akiknek nem volt krónikus vírushepatitisük (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció akut túlادagolására vonatkozóan kevés a humán tapasztalat. Egészséges önkénteseknek önmagában egyszeri maximálisan 3200 mg darunavirt tartalmazó belsőleges oldatot, illetve ritonavirrel kombinálva, maximálisan 1600 mg darunavirt tartalmazó tablettát adagolva nem tapasztaltak mellékhatásra utaló tüneteket.

A PREZISTA túlادagolásnak nincs specifikus antidotuma. A PREZISTA túlادagolás kezelése az általános szupportív terápiát jelenti, beleértve a vitális jelek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a darunavir nagymértékben kötődik a fehérjéhez, ezért nem valószínű, hogy a dialízis hasznos lehet a hatóanyag jelentős mértékű eltávolítására.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitorok, ATC-kód: J05AE10

Hatásmechanizmus

A darunavir a HIV-1 proteáz enzim dimerizációjának és katalitikus aktivitásának inhibitora ($4,5 \times 10^{-12}$ M K_D -érték). Szelektíven gátolja a HIV által kódolt Gag-Pol poliproteinek hasadását a vírus által fertőzött sejtekben, ezáltal kivédi az érett, fertőzőképes vírus partikulumok képződését.

In vitro antivirális aktivitás

A darunavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok, valamint a laboratóriumi HIV-2 törzsek ellen fejti ki hatását az akut fertőzött T-sejt vonalakban, az emberi perifériás vér mononukleáris sejtjeiben és az emberi monocitákban/makrofágokban a medián EC₅₀-érték 1,2-8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml) közötti tartományban. A darunavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 M-csoport széles sávjában (A, B, C, D, E, F, G) és az O-csoport elsődleges izolátumaival szemben 0,1-4,3 nM érték között változó EC₅₀-értékkel.

Ezek az EC₅₀ koncentrációértékek jóval az 50%-os celluláris toxicitási koncentráció értéke, a 87-100 µM tartomány alatt vannak.

Rezisztencia

A vad típusú HIV-1 törzs darunavir-rezisztens vírusainak *in vitro* szelekciója hosszú időt (>3 évet) vett igénybe. A kiszelektálódott vírusok a darunavir 400 nM-t meghaladó koncentrációja mellett növekedésre képtelenek voltak. Az ilyen körülmények között kiszelektálódott és darunavirral szemben csökkent érzékenységet (23-50-szeres) mutató vírusok a proteáz génben 2-4 aminosav szubsztitúciót tartalmaztak. A kiválasztott kísérletben az újonnan felbukkanó vírusok darunavirral szembeni csökkent érzékenységét nem magyarázhatja ezeknek a proteáz mutációknak a megjelenése.

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek klinikai vizsgálati adatai (*TITAN*-vizsgálat és *POWER* 1-, 2- és 3-, valamint a *DUET* 1- és 2-vizsgálatok összesített analízise) azt mutatták, hogy a *PREZISTA* és az alacsony dózisu ritonavir együtadására adott virológiai válasz csökkent, ha a kiinduláskor 3 vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (Resistance-Associated Mutation - RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V és L89V) volt jelen, vagy ha ezek a mutációk a kezelés alatt alakultak ki.

A kiindulási darunavir EC₅₀-értékben bekövetkező növekedés (FC) a virológiai válasz csökkenésével társult. Egy alacsonyabb, 10-szeres és egy magasabb, 40-szeres klinikai határértéket azonosítottak. Az FC ≤ 10 kiindulási értékű izolátumok érzékenyek, a > 10-40 értékűek csökkent érzékenységűek, míg > 40 értékűek rezisztensek (lásd Klinikai eredmények).

Naponta kétszer 600/100 mg *PREZISTA*/ritonavirt kapó, a rebound miatt virológiai elégtelenséggel reagáló betegekből izolált vírusok közül azok, amelyek a kezelés elkezdésekor érzékenyek voltak a tipranavirra, az esetek túlnyomó többségében a kezelés után is érzékenyek maradtak a tipranavirral szemben.

Rezisztens HIV-vírus kifejlődésének legalacsonyabb arányát a kezelésben még nem részesült olyan betegeknél figyelték meg, akiket más antiretrovirális szerekkel kombinációban először kezelték darunavirral.

Az alábbi táblázat az *ARTEMIS*, *ODIN* és *TITAN* vizsgálatokban a virológiai kudarc végpontban mutatja be a HIV-1 proteáz mutációk kifejlődését és a proteáz-inhibitorokkal szembeni érzékenység elvesztését.

	ARTEMIS 192. hét	ODIN 48. hét		TITAN 48. hét
	PREZISTA/ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 343	PREZISTA/ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 294	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg N = 296	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg N = 298
Elégtelen virológiai válaszreakció össz-száma ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
rezisztensek (rebounders)	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)

szuppressziót soha el nem érő betegek	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont genotípusok, kifejlődő mutációk ^b a végponton, n/N				
elsődleges (fő) PI mutációk	0/43	1/60	0/42	6/28
PI rezisztenciához kapcsolódó mutációk	4/43	7/60	4/42	10/28
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont fenotípusok, PI érzékenység elvesztése a végponton összehasonlítva a kiindulási értékkel, n/N				
PI (proteáz-inhibitor)				
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
szakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR (time to loss of virologic response: a virológiai válasz elvesztéséhez eltelt idő) non-VF (non-virologic failure: nem virológiai kudarc) ellenőrzött algoritmus, a HIV-1 RNS kevesebb mint 50 kópia/ml alapján, kivéve TITAN (HIV-1 RNS kevesebb mint 400 kópia/ml)

^b IAS-USA (International AIDS Society-USA: Nemzetközi AIDS Társaság Amerikai Egyesült Államok) listák

Kereszt-rezisztencia

A darunavir FC 10-nél kevesebb volt a 3309 amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir és/vagy tipranavir iránt rezisztens klinikai izolátumok 90%-ában, arra utalva, hogy a legtöbb PI iránt rezisztens vírus érzékeny maradt darunavirral szemben.

Az *ARTEMIS*-vizsgálat elégtelen virológiai válaszreakciói esetén más PI-vel szembeni kereszt-rezisztenciát nem figyeltek meg.

Klinikai eredmények

Felnőtt betegek

Az antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegekre vonatkozó klinikai vizsgálati eredményeket lásd a PREZISTA 400 mg és 800 mg tableta vagy a 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírásában.

Naponta kétszer adott 600 mg PREZISTA és 100 mg ritonavir kombináció hatásossága antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken

A PREZISTA/ritonavir (naponta 2 × 600/100 mg) kombináció hatásosságának bizonyítéka az antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken a III. fázisú *TITAN*-vizsgálatban résztvevő, antiretrovirális kezelésben már részesült, de lopinavirt még nem kapott betegek 96. heti analíziséen, a III fázisú *ODIN*-vizsgálatban résztvevő, antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciával összefüggő mutációk nélküli, 48. heti analíziséen és a IIb fázisú *POWER 1- és 2*-vizsgálatokban résztvevő magas PI rezisztenciájú, antiretrovirális kezelésben már részesült betegek 96. heti adatainak analíziséen alapul.

A *TITAN* egy randomizált, kontrollós, nyílt, III. fázisú vizsgálat, melyben antiretrovirális kezelésben már részesült, lopinavirt még nem kapott HIV-1 fertőzött felnőtt betegeken a PREZISTA/ritonavir kombinációt (naponta 2 × 600/100 mg) hasonlítják össze lopinavir/ritonavir kombinációval (naponta 2 × 400/100 mg). Mindkét karon legalább 2 antiretrovirális szert (NRTI-k NNRTI-vel vagy anélkül) tartalmazó optimalizált háttér-kezelést (Optimised Background Regimen: OBR) alkalmaztak.

Az alábbi táblázat a *TITAN*-vizsgálat 48. heti analizisének a hatásossági adatait mutatja.

TITAN			
Eredmények	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg + OBR N = 298	lopinavir/ritonavir naponta 2 × 400/100 mg + OBR N = 297	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS <50 kópia/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
CD4+ sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (× 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a inputálás a TLOVR algoritmusnak megfelelően

^b A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^c NC = F

A 48. héten a PREZISTA/ritonavir-kezelésre adott virológiai válasz nem rosszabb voltát (non-inferiority) – melyet <400 és 50 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű betegek arányaként definiáltak – mind a kezelni szándékozott (intent-to-treat), mind a protokoll szerinti (on protocol) csoportokban igazolták (előre meghatározott 12%-os, non-inferioritási határértéken). Ezeket az eredményeket megerősítették a *TITAN*-vizsgálat 96 hetes kezelési adatainak analizisei, a 96. héten a PREZISTA/ritonavir karon a betegek 60,4%-ának, míg a lopinavir/ritonavir karon a betegek 55,2%-ának volt < 50 kópia/ml-es HIV-1 RNS plazmaszintje [különbség: 5,2%, 95%-os CI (-2,8; 13,1)].

Az *ODIN* egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálat, melyben a napi egyszeri adagolású 800/100 mg PREZISTA/ritonavirt hasonlítják össze a napi kétszeri adagolású 600/100 mg PREZISTA/ritonavirrel antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 vírussal fertőzött betegeken, akiket genotípus rezisztencia vizsgálattal szűrtek, és nem mutattak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat (pl. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) és HIV-1 RNS > 1000 kópia/ml-t szűrtek. A hatásossági elemzés a 48-hetes kezelés alapján történt (lásd alábbi táblázat). Mindkét karon optimalizált háttér-kezelést alkalmaztak, ami kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) tartalmazott.

ODIN			
Eredmények	PREZISTA/ritonavir naponta 1 × 800/100 mg + OBR N = 294	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg + OBR N = 296	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
HIV-1 RNS (kópia/ml) kiindulási érték < 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)
CD4+sejtszám kiindulási értéke (× 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 törzssel			
Típus B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Típus AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Típus C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Egyéb ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

átlagos CD4+sejtszám változása a kiindulási értékhez képest ($\times 10^6/l$) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)
--	-----	-----	---------------------------

^a inputálás a TLOVR algoritmusnak megfelelően

^b a %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^c törzsek A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF és CRF06_CPX

^d az átlagok különbsége

^e LOCF input (Last Observation Carried Forward imputation) (az utolsó megfigyelési adat további bevitele)

A napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavir-kezelésre adott virológiai választ, amit az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szintet elérő betegek százalékában határoztak meg, a 48. héten sem az ITT, sem az OP betegcsoportokban nem találták rosszabbnak (az előre meghatározott 12%-os non-inferioritási határértéken) a napi kétszeri 600/100 mg PREZISTA/ritonavir-kezeléshez képest.

A napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavirt nem szabad az antiretrovirális kezelésben már részesült, egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutációval rendelkező vagy HIV-1 RNS $\geq 100\,000$ kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű vagy CD4+sejtszám $< 100 \times 10^6$ sejt/l betegeknél alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont). Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegekkkel kapcsolatban.

A **POWER 1** és **POWER 2** randomizált, kontrollós vizsgálat, melyben a ritonavirrel (naponta $2 \times 600/100$ mg) együtt adott PREZISTA-t hasonlítják össze egy olyan kontrollcsoporttal, ahol a vizsgáló által kiválasztott PI-(ke)t kapják az olyan HIV-1 fertőzött betegek, akik korábban nem reagáltak megfelelően több mint egy PI-tartalmú terápiára. Mindkét vizsgálatban optimalizált háttérkezelésként (Optimised Background Regimen: OBR) legalább két NRTI szert enfuvirtiddel (ENF) vagy anélkül alkalmaztak.

Az alábbi táblázat a hatásosságra vonatkozó adatokat tartalmazza az összevont **POWER 1** és **POWER 2** vizsgálatok 48-hetes és 96-hetes elemzése alapján.

A POWER 1 és POWER 2 vizsgálat összesített adatai						
Kimenetel	48. hét			96. hét		
	PREZISTA/ ritonavir naponta $2 \times 600/100$ mg n = 131	Kontroll n = 124	Kezelési differencia	PREZISTA/ ritonavir naponta $2 \times 600/100$ m g n = 131	Kontroll n = 124	Kezelési differencia
HIV RNS <50 kópia/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ($\times 10^6/l$) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 83,9; 153,4) ^c

^a Input a TLOVR algoritmusnak megfelelően.

^b az utolsó megfigyelési adat további bevitele.

^c 95%-os konfidencia intervallumok.

A **POWER** vizsgálatokban a kezelés 96 hetén át nyert adatok analízise bizonyította a fenntartott antiretrovirális hatásosságot és immunológiai előnyt.

A 48. héten teljes virális szuppresszióval (<50 kópia/ml) reagáló 59 betegből 47 beteg (a 48. héten reagáló betegek 80%-a) maradt reagáló a 96. héten.

A kiindulási genotípus vagy fenotípus és a virológiai kimenetel

A kiindulási genotípusról és a darunavir FC-ről (az érzékenység eltolódása a referenciához viszonyítva) kimutatták, hogy az a virológiai kimenetel prediktív faktora.

A PREZISTA/ritonavir (naponta 2 × 600/100 mg) kombinációra reagáló (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a 24. héten) betegek aránya (%) a kiindulási genotípus^a és a kiindulási darunavir FC, valamint az enfuvirtid (ENF) alkalmazása szerint: A POWER- és DUET-vizsgálatok analízise alapján

Válasz (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a 24. héten) %, n/N	A mutációk száma kiinduláskor ^a				Kiindulási DRV FC ^b			
	Összes tartomány	0-2	3	≥ 4	Összes tartomány	≤ 10	10-40	> 40
Összes beteg	45% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
ENF-et nem használó/már használt betegek ^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
ENF-et először használó betegek ^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 A mutációk száma a PREZISTA/ritonavir iránti csökkent válasszal összefüggésbe hozható mutációkat tartalmazó listáról (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V vagy L89V)

^b az EC₅₀-értékben bekövetkező változás

^c „ENF-et nem használó/már használt betegek” azok a betegek, akik nem használtak ENF-et vagy akik használtak ENF-et, de nem először

^d „ENF-naiv betegek” azok a betegek, akik először használtak ENF-et

Gyermekek és serdülők

Az antiretrovirális kezelésben még nem részesült 12 év és betöltött 18. életév közötti gyermek és serdülő betegekre vonatkozó klinikai vizsgálati eredményeket lásd a PREZISTA 400 mg és 800 mg tabletta vagy a 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírásában.

Antiretrovirális kezelésben már részesült, 6-<18 éves és legalább 20 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek

A **DELPHI** egy nyílt, II. fázisú vizsgálat, melyben a PREZISTA és az alacsony dóziszú ritonavir kombináció farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát értékelték 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzött, 6 év és betöltött 18. életév közötti éves és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülők. Ezek a betegek naponta kétszer PREZISTA/ritonavir kombinációt kaptak egyéb antiretrovirális szerekkel (lásd 4.2 pont, testtömeg szerinti adagolási ajánlások). A virológiai választ a kiindulási értékhez képest legalább 1 log₁₀ HIV RNS plazma vírusterhelés-csökkenésként definiálták.

A vizsgálatban azoknak a betegeknek, akiknél a ritonavir belsőleges oldattal szembeni intolerancia miatt (pl. íz-averzió) fennállt a kezelés abbahagyásának kockázata, megengedték a kapszula formára váltást. Negyvennégy, ritonavir belsőleges oldatot használó beteg közül 27 váltott át 100 mg-os kapszula formára, és lépte túl a testtömegalapú ritonavir dózist anélkül, hogy a biztonságosságban változásokat figyeltek volna meg.

DELPHI	
48. heti eredmények	PREZISTA/ritonavir N = 80
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	47,5 % (38)
CD4+ sejttség átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	147

^a Input a TLOVR algoritmusnak megfelelően.

^b A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, 0 változással számították be.

A nem virológiai eredetű kudarc adatainak törlése után a TLOVR-algoritmus szerint 24 betegnél (30,0%) észleltek elégtelen virológiai választ, közülük 17 beteg (21,3%) vált rezisztenssé, és 7 (8,8%) nem reagált a kezelésre.

Antiretrovirális kezelésben már részesült 3 -<6 éves gyermek betegek

A naponta kétszeri PREZISTA/ritonavir farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát egyéb antiretrovirális szerrel kombinációban, 21 antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzött, 3 -<6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű gyermekbeteg nyílt, II. fázisú, **ARIEL** vizsgálatában értékelték. A betegek testtömeg-alapú, napi kétszeri kezelést kaptak, a 10 kg-tól <15 kg-ig testtömegű betegek 25/3 mg/kg darunavir/ritonavir-t naponta kétszer, a 15 kg-tól <20 kg-ig testtömegű betegek 375/50 mg darunavir/ritonavir-t naponta kétszer. A 48. héten értékelték a virológiai választ, amelyet a HIV-1 RNS <50 kópia/ml bizonyított értékű betegek százalékaként határoztak meg tizenhat, PREZISTA/ritonavir és más antiretrovirális kezelést kapó 15 kg - <20 kg testtömegű, illetve öt, 10 kg - <15 kg-ig testtömegű betegnél (a testtömeg alapú adagolási ajánlásokért lásd 4.2 pont).

ARIEL		
48. heti eredmények	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg-tól < 15 kg-ig N = 5	15 kg-tól < 20 kg-ig N = 16
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ sejttség szám százalékos változása a kiindulási értékhez képest ^b	4	4
CD4+ sejttség szám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	16	241

^a Input a TLOVR algoritmusnak megfelelően.

^b NC = F

A hatásosságra vonatkozóan 15 kg alatti gyermekek esetén korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, az adagolásra vonatkozó ajánlás nem tehető.

Terhesség és a szülést követő időszak

Egy háttérkezeléssel kombinált darunavir/ritonavir (naponta kétszer 600/100 mg vagy naponta egyszer 800/100 mg) kezelést egy, a terhességük második és harmadik trimeszterében, valamint a szülést követő időszakban lévő, 36 terhes nővel végzett klinikai vizsgálatban értékelték (18 fő mindegyik karon). A virológiai válasz a vizsgálat teljes időtartama alatt mindkét karon megmaradt. Nem fordult elő anyáról gyermekre történő transzmisszió a szülésig retrovírus-ellenes kezelésen maradó 31 vizsgálati alanytól származó csecsemők esetében. A darunavir/ritonavir HIV-1 fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem volt új, klinikailag jelentős gyógyszerbiztonságossági eredmény (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A darunavir farmakokinetikai tulajdonságait ritonavirrel együttadva egészséges, felnőtt önkénteseken, valamint HIV-1 fertőzött betegeken vizsgálták. A darunavir expozíciója magasabb volt a HIV-1 fertőzött betegeken, mint az egészséges személyeken. A HIV-1 fertőzött betegeken az egészséges személyekhez viszonyított magasabb darunavir-expozíció a HIV-1 fertőzött betegeken magasabb α_1 -glikoproteinsav (AAG) szintekkel magyarázható, amely a darunavir magasabb plazma AAG kötődéséhez, és ezáltal magasabb plazmakoncentrációkhoz vezet.

A darunavirt döntően a CYP3A enzim metabolizálja. A ritonavir gátolja a CYP3A enzimet, ezáltal jelentősen emeli a darunavir plazmakoncentrációját.

Felszívódás

A darunavir orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik. A darunavir maximális plazmakoncentrációját kis dózisu ritonavir jelenlétében általában 2,5 - 4,0 órán belül éri el.

Önmagában adott egyszeri 600 mg darunavir abszolút biohasznosulása kb. 37% volt, és kb. 82%-ra emelkedett napi 2×100 mg ritonavir egyidejű alkalmazásakor. A ritonavir által elért teljes farmakokinetikai hatásfokozódás a darunavir kb. 14-szeres szisztémás expozícióját eredményezte abban az esetben, ha a napi egyszeri 600 mg orális darunavir dózist napi 2×100 mg ritonavirrel kombinálták (lásd 4.4 pont).

Táplálék nélkül bevéve, a darunavir relatív biohasznosulása kis dózisu ritonavir jelenlétében 30%-kal alacsonyabb volt, mint táplálékkal együtt alkalmazva. Ezért a PREZISTA tablettát ritonavirrel és táplálékkal együtt kell bevenni. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir expozíciót.

Eloszlás

A darunavir kb. 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A darunavir elsősorban a plazma α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik.

Intravénás alkalmazást követően az önmagában alkalmazott darunavir megoszlási térfogata $88,1 \pm 59,0$ l (átlag \pm SD) volt, míg naponta 2-szer 100 mg ritonavir jelenlétében $131 \pm 49,9$ l (átlag \pm SD) értékre emelkedett.

Biotranszformáció

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a darunavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. A darunavirt nagymértékben metabolizálja a máj CYP enzimrendszere, és csaknem kizárólag a CYP3A4 izoenzim. A ^{14}C -gyel jelzett darunavirrel egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokban egyszeri 400/100 mg darunavir/ritonavir dózis beadását követően a plazmában mért radioaktivitás döntő része az alapvegyületből származott. A darunavirnek legalább 3 oxidatív metabolitját azonosították emberben. Valamennyi a tizedénél kevesebb aktivitással rendelkezett, mint a darunavir a vad típusú HIV ellen.

Elimináció

400/100 mg ^{14}C -darunavir/ritonavir dózis beadása után, a bevitt ^{14}C -darunavir dózisnak kb. 79,5%-a a székletből és 13,9%-a a vizeletből volt visszanyerhető. A változatlan darunavir a bejuttatott dózis sorrendben kb. 41,2%-át illetve 7,7%-át tette ki a székletben, illetve a vizeletben. A darunavir terminális eliminációs felezési ideje ritonavirrel történő együttadás esetén kb. 15 óra. Az önmagában adott darunavir (150 mg) intravénás clearance-értéke 32,8 l/h, míg alacsony ritonavir dózis jelenlétében 5,9 l/h.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 74, már kezelésben részesült 6 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülőknél azt mutatta, hogy a naponta kétszer alkalmazott PREZISTA/ritonavir testtömegalapú dózisok a naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kombinációt kapó felnőttekéhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A naponta kétszer alkalmazott ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 14, már kezelésben részesült 3 –<6 éves és legalább 15 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű gyermekeknek azt mutatta, hogy az alkalmazott testtömegalapú dózisok a naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kombinációt kapó felnőttekéhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A 12 antiretrovirális kezelésben nem részesült, 12–<18 éves és legalább 40 kg testtömegű gyermeknek ritonavirrel kombináltan naponta egyszer adott darunavir farmakokinetikája azt mutatja, hogy a PREZISTA/rtv 800/100 mg naponta egyszeri dózisa olyan darunavir expozíciót eredményez, ami összevethető a naponta egyszeri PREZISTA/rtv 800/100 mg dózist kapó felnőttekével. Ezért ugyanaz

a napi dózis alkalmazható a kezelésben már részesült, 12–≤18 éves, legalább 40 kg testtömegű, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ok)* nélküli serdülőknél, akiknél a plazma HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml és a CD4+ sejtszám $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l volt (lásd 4.2 pont).

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

A naponta egyszer, ritonavirral kombinált darunavir farmakokinetikai tulajdonságait 10, korábban már kezelt, 3 - <6 éves, legalább 14 - <20 kg-os gyermekgyógyászati betegnél értékelő vizsgálat azt mutatta, hogy a testtömeg alapján történő adagolás a naponta egyszer 800/100 mg PREZISTA/ritonavir dózist kapó felnőtteknél elért darunavir-expozícióhoz hasonló expozíciót eredményezett (lásd 4.2 pont). Emellett a darunavir-expozíció 3 - <18 éves gyermekgyógyászati betegeknel végzett farmakokinetikai modellezése és szimulációja megerősítette a klinikai vizsgálatokban megfigyelt darunavir-expozíciókat, és lehetővé tette a napi egyszeri PREZISTA/ritonavir adagolási rend legalább 15 kg-os testtömegű, olyan gyermekgyógyászati betegeknel történő, testtömegben alapuló meghatározását, akik akár korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapó, akár korábban retrovírus-ellenes kezelést kapó gyermekgyógyászati betegek, és akiknek nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik*, valamint akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejtszám $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l (lásd 4.2 pont).

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

Idősek

HIV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise során bebizonyosodott, hogy a darunavir farmakokinetikája nem különbözik számottevően a 18-75 éves betegek és a HIV-fertőzött 65 éves vagy idősebb (n = 12) betegek esetében (lásd 4.4 pont). 65 év feletti betegek vonatkozásán csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Nem

A populációs farmakokinetikai analízis valamivel magasabb (16,8%-kal) darunavir expozíciót mutatott a HIV-fertőzött nőknél, mint férfiakon. A különbség klinikailag nem jelentős.

Vesekárosodás

¹⁴C-darunavir/ritonavir-kezeléssel végzett tömeg egyensúly vizsgálatok szerint a beadott darunavir dózis kb. 7,7%-a változatlan formában ürül a vizelettel.

Bár a darunavirt nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeken, a populációs farmakokinetikai analízis szerint a darunavir farmakokinetikája nem változott számottevően közepes fokú vesekárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeken (kreatinin-clearance 30-60 ml/min, n = 20) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A darunavir elsősorban a máj útján metabolizálódik és választódik ki. Egy PREZISTA/ritonavir (600/100 mg naponta kétszer) kombináció többszöri adagolásával végzett vizsgálatban bebizonyosodott, hogy a darunavir teljes plazmakoncentrációja enyhe (Child-Pugh A stádium, n = 8) és közepes (Child-Pugh B stádium, n = 8) májkárosodásban szenvedő betegeken hasonló volt, mint egészséges önkéntesekben. A szabad darunavir koncentrációk azonban kb. 55%-kal (Child-Pugh A stádium), illetve 100%-kal (Child-Pugh B stádium) voltak magasabbak. Ennek az emelkedésnek a klinikai jelentősége nem ismert, ezért a PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni. A súlyos májkárosodás hatását a darunavir farmakokinetikájára eddig nem vizsgálták (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Terhesség és a szülést követő időszak

A retrovírus ellenes kezelési rend részeként szedett, naponta kétszer 600/100 mg darunavir/ritonavir és naponta egyszer 800/100 mg darunavir/ritonavir bevétele utáni össz darunavir- és össz ritonavir-expozíció általánosságban alacsonyabb volt a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban. Ugyanakkor a nem kötött (azaz aktív) darunavir esetén, a nem kötött darunavir frakció szülést követő időszakhoz viszonyított, terhesség alatti növekedése miatt a farmakokinetikai paraméterek kevésbé csökkentek a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban.

Az összes darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta kétszer 600/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztere, a terhesség harmadik trimesztere, valamint a szülést követő időszak alatt.			
Az összes darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztere (n = 12)^a	A terhesség harmadik trimesztere (n = 12)	Postpartum (6-12. hét) (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 ^b	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n = 11 az AUC_{12h} esetén

Az összes darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztere, a terhesség harmadik trimesztere, valamint a szülést követő időszak alatt.			
Az összes darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztere (n = 17)	A terhesség harmadik trimesztere (n = 15)	Postpartum (6-12. hét) (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 ^a	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

A terhesség második trimesztere alatt naponta kétszer 600/100 mg darunavir/ritonavir-t kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C_{max}, AUC_{12h} és C_{min}-értékek sorrendben 28%-kal, 26%-kal és 26%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes, darunavir C_{max}, AUC_{12h} és C_{min}-értékek sorrendben 18%-kal és 16%-kal alacsonyabbak, illetve 2%-kal magasabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

A terhesség második trimesztere alatt naponta egyszer 800/100 mg darunavir/ritonavir-t kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C_{max}, AUC_{24h} és C_{min}-értékek sorrendben 33%-kal, 31%-kal és 30%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes, darunavir C_{max}, AUC_{24h} és C_{min}-értékek sorrendben 29%-kal, 32%-kal és 50%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokon végeztek toxicitási vizsgálatokat a terápiás expozíciót elérő, önmagában adott darunavir dózisokkal egereken, patkányokon és kutyákon, valamint ritonavirrel kombinálva patkányokon és kutyákon.

Egereken, patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok során a darunavir-kezelés csak korlátozott hatást okozott. Rágcsálókban a toxicitás azonosított célszerve a vérképzőrendszer, a véralvadási rendszer, valamint a máj és a pajzsmirigy volt. Változó, de limitált mértékű csökkenés mutatkozott a vörösvértest-számmal összefüggő paraméterekben, az aktivált parciális tromboplasztin idő egyidejű emelkedése mellett.

A májban (hepatocytá hypertrophia, vacuolisatio, emelkedett májenzim aktivitás) és a pajzsmirigyben (follicularis hypertrophia) észleltek elváltozásokat. Patkányokban a darunavir ritonavirrel való együttadása az önmagában adott darunavirhoz képest kismértékben fokozta a vörösvértest paraméterekre, a májra és a pajzsmirigyre kifejtett hatást, a hasnyálmirigy-szigetek fibrózisának előfordulási gyakoriságát (csak hím patkányokon). Kutyán sem jelentős toxicitás, sem toxicitási célszerv nem volt azonosítható az ajánlott terápiás dózisnak megfelelő expozíció esetén.

Patkányokon végzett vizsgálatban maternális toxicitást tapasztaltak a sárgatestek és az implantátumok számának csökkenése mellett. Egyéb vonatkozásban a darunavir napi 1000 mg/kg-os dózisa és az ajánlott humán terápiás dózis alatti (0,5-szeres AUC) expozíció nem befolyásolta sem a párzást, sem a

fertilitást. Azonos dózisszintig nem mutatott teratogenitást patkányokon és nyulakon az önmagában adott darunavir, illetve egereken ritonavirrel kombinálva. Az expozíciós szintek alacsonyabbak voltak, mint az emberben ajánlott terápiás dózis. Patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a darunavir önmagában illetve ritonavirrel együttadva az utódok átmeneti súlycsökkenését okozta elválasztás előtt, és némileg késleltette a szem és fül kinyílását. A darunavir-ritonavir kombináció hatására csökkent a Moro reflexet tanúsító kölykök száma a laktáció 15. napján, és csökkent a túlélés a szoptatási periódus alatt. Ezek a hatások feltehetőleg másodlagosak, amelyek az utódokon a tejjel kiválasztott hatóanyag expozíciójának és/vagy a maternális toxicitásnak tulajdoníthatók. Az elválasztást követő funkciókat nem befolyásolta sem az önmagában, sem a ritonavirrel kombinációban adott darunavir. Darunavirt legfeljebb 23-26 napig kapó fiatal patkányokon emelkedett mortalitást és néhány állatban convulsiókat figyeltek meg. Öt és 11 napos kor között a mg/kg-ban kifejezett hasonló dózisok adása után az expozíció a plazmában, májban és agyban jelentősen magasabb volt mint a felnőtt patkányokban. Életük 23. napját követően az expozíció a felnőtt patkányokéhoz hasonló volt. Az emelkedett expozíciót, valószínűleg legalább részben, a fiatal állatokban a gyógyszert metabolizáló enzimek éretlensége okozta. Kezeléssel összefüggő mortalitásokat fiatal patkányokon nem figyeltek meg 26 napos korban (egyszeri dózisban) adott 1000 mg/kg vagy 23 és 50 napos kor között (ismételten adott) 500 mg/kg darunavir esetén. Az expozíció és a toxicitási profil hasonló volt a felnőtt patkányoknál megfigyeltekkel.

Az emberi vér-agy gát és a májenzimek kialakulási sebességének bizonytalansága miatt az alacsony dózisú ritonavirrel kombinált PREZISTA-t 3 éves kor alatti gyermekeknek nem szabad adni.

A darunavir karcinogén potenciálját értékelték orális tápszondán keresztül egereknek és patkányoknak történő, legfeljebb 104 hetes adagolást követően. A vizsgálat során 150, 450 és 1000 mg/kg-os napi dózisokat adtak egereknek ill. 50, 150 és 500 mg/kg-os dózisokat patkányoknak. Hepatocellularis adenomák és carcinomák gyakoriságának dózisfüggő emelkedését figyelték meg mindkét faj hím és nőstény egyedeiben. Hím patkányoknál pajzsmirigy follicularis sejt adenomákat jegyeztek fel. A darunavir adása egérben vagy patkányban nem okozta semmilyen más, jó- vagy rosszindulatú neoplazma előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését. A rágcsálókban megfigyelt hepatocellularis és pajzsmirigy tumorok jelentőségét emberek esetén korlátozottan tekintik. Darunavir ismételt adagolása patkányban a hepatikus mikroszómális enzimek indukcióját és a pajzsmirigyhormon megnövekedett eliminációját okozta, ami a patkányokat predisponálja a pajzsmirigy neoplazmákra, de az embereket nem. A legnagyobb vizsgált dózisokban a darunavir szisztémás expozíciója (az AUC-érték alapján) az embereknél az ajánlott terápiás dózisoknál megfigyelthez képest 0,4 - 0,7-szeres (egérben), ill. 0,7 - 1-szeres (patkányban) volt.

Veseelváltozásokat figyeltek meg egérben (nephrosis) és patkányban (krónikus progresszív nephropathia) a humán expozíciónak megfelelő vagy az alatti, 2 éves darunavir expozíciót követően.

Darunavir nem volt mutagén vagy genotoxikus egy *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálat-sorozatban beleértve a bakteriális reverz mutációt (Ames), a kromoszóma-aberrációt humán limfocitákban és az *in vivo* mikronukleusz tesztet egérben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

PREZISTA 75 mg filmtabletta

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Kroszpovidon

Magnézium-sztearát

Tabletta filmbevonat

Poli(vinil alkohol) – részben hidrolizált

Makrogol 3350
Titán-dioxid (E171)
Talkum

PREZISTA 150 mg filmtabletta

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszpovidon
Magnézium-sztearát

Tabletta filmbevonat

Poli(vinil alkohol) – részben hidrolizált
Makrogol 3350
Titán-dioxid (E171)
Talkum

PREZISTA 600 mg filmtabletta

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszpovidon
Magnézium-sztearát

Tabletta filmbevonat

Poli(vinil alkohol) – részben hidrolizált
Makrogol 3350
Titán-dioxid (E171)
Talkum
Sunset Yellow FCF színezőanyag (E110)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PREZISTA 75 mg filmtabletta

Átlátszatlan, fehér, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 480 db tablettát tartalmazó 160 ml-es műanyag tartály.
Egy tartályos kiszerelés.

PREZISTA 150 mg filmtabletta

Átlátszatlan, fehér, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 240 db tablettát tartalmazó 160 ml-es műanyag tartály.
Egy tartályos kiszerelés.

PREZISTA 600 mg filmtabletta

Átlátszatlan, fehér, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 60 db tablettát tartalmazó 160 ml-es műanyag tartály.

Egy tartályos kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

PREZISTA 75 mg filmtabletta

EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg filmtabletta

EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg filmtabletta

EU/1/06/380/002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. február 12.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 400 mg filmtabletta
PREZISTA 800 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

PREZISTA 400 mg filmtabletta

400 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 0,834 mg „sunset yellow” FCF (E110) színezőanyag tablettánként.

PREZISTA 800 mg filmtabletta

800 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

PREZISTA 400 mg filmtabletta

Filmtabletta.

Halvány narancssárga, ovális, 19,1 mm-es tabletta, egyik oldalán „400MG”, a másik oldalán „TMC” jelzéssel ellátva.

PREZISTA 800 mg filmtabletta

Filmtabletta.

Sötétvörös, ovális, 20,0 mm-es tabletta, egyik oldalán „800”, a másik oldalán „T” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A PREZISTA alacsony dózisú ritonavirrel együtt adva és más antiretrovirális szerekkel kombinálva humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött betegek kezelésére javallott.

A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban a humán immundeficiencia vírus (HIV-1) -fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél és (12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os testtömegű) serdülőknél (lásd 4.2 pont).

A PREZISTA 400 mg és 800 mg tablettát a megfelelő adagolás biztosítására alkalmazható HIV-1 fertőzött felnőtt és 3 éves korú és legalább 40 kg testtömegű gyermekek esetén, akik:

- antiretrovirális kezelésben még nem részesültek (lásd 4.2 pont).
- antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ok) nélküli betegek, amennyiben a HIV-1 RNS értéke kevesebb mint 100 000 kópia/ml és CD4+sejtszám legalább 100×10^6 sejt/l. A PREZISTA-kezelés megkezdését megelőző döntéshez az antiretrovirális kezelésben már részesült betegek ilyen csoportjában a genotípus vizsgálata szükséges (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell elindítania. A PREZISTA-kezelés elkezdése után a betegeket fel kell világosítani arról, hogy az egészségügyi szakemberrel történt egyeztetés nélkül ne változtassák meg a dózist, a gyógyszerformát és ne hagyják abba a kezelést.

A darunavir kölcsönhatásprofilja függ attól, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakokinetikai hatásfokozóként. Ezért a darunavirnak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén különböző ellenjavallatai és javaslati lehetnek, attól függően, hogy a vegyület hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

Adagolás

A PREZISTA-t mindig orálisan, kobicisztáttal vagy alacsony dózisu ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásfokozóval és más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, ezért az alkalmazott kobicisztát vagy ritonavir alkalmazási előírását is gondosan át kell tanulmányozni a PREZISTA-kezelés megkezdése előtt. A kobicisztát alkalmazása nem javallott napi kétszeri adagolási rendben történő alkalmazásra vagy 12 évesnél fiatalabb, és 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra.

A PREZISTA belsőleges szuszpenzió formában is rendelkezésre áll olyan betegek számára, akik nem képesek a PREZISTA tablettát lenyelni (lásd a PREZISTA belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását).

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek

Az ajánlott adagolási séma naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal vagy naponta egyszer 100 mg ritonavirral szedve, és táplálékkal együtt bevéve. A PREZISTA 400 mg-os és 800 mg-os tabletták napi egyszeri 800 mg-os adagolási rend esetén is alkalmazhatók.

Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek

Az ajánlott adagolások az alábbiak:

- Antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ok*) nélküli alacsonyabb mint 100 000 kópia/ml HIV-1 RNS értékű, valamint legalább 100×10^6 sejt/l CD4+sejtszámú (lásd 4.1 pont) felnőtt betegek kezelésére alkalmazható napi egyszeri 800 mg naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal vagy napi egyszeri 100 mg ritonavirral és táplálékkal együtt bevéve. A PREZISTA 400 mg-os és 800 mg-os tabletták napi egyszeri 800 mg-os adagolási rend esetén is alkalmazhatók.
- Antiretrovirális kezelésben már részesült minden más beteg esetén, illetve ha a HIV-1 genotípus vizsgálat nem végezhető el, a javasolt adagolás napi kétszeri 600 mg, napi kétszeri 100 mg ritonavirral és táplálékkal együtt bevéve. Lásd a PREZISTA 100 mg/ml belsőleges oldat, 75 mg, 150 mg vagy a 600 mg tabletták alkalmazási előírásában.

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

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült gyermekek (3 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kilogrammos)

Az ajánlott adagolási séma naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 100 mg ritonavirral együtt, táplálékkal bevéve, vagy naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal, étellel együtt bevéve (12 éves vagy idősebb, serdülő betegeknél). A 400 mg és 800 mg PREZISTA alkalmazható a napi egyszeri 800 mg-os terápiás rend felépítésére. A PREZISTA mellett alkalmazott kobicisztát dózisát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg.

Antiretrovirális kezelésben már részesült gyermekek (3 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kilogrammos)

A PREZISTA mellett alkalmazott kobicisztát dózisát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg.

Az ajánlott adagolások az alábbiak:

- Az antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ok*) nélküli betegek kezelésére a naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 100 mg ritonavirral együtt, táplálékkal bevéve alkalmazható, amennyiben a HIV-1 RNS értékük $< 100\,000$ kópia/ml és CD4+ sejtszámuk $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l (lásd 4.1 pont), vagy naponta egyszer 800 mg alkalmazható, naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal, étellel együtt bevéve (12 éves vagy idősebb, serdülő betegeknél). A PREZISTA 400 mg-os és 800 mg-os tabletták

alkalmazható a naponta egyszeri 800 mg-os adagolási rend kialakításakor. A PREZISTA mellett alkalmazott kobicisztát dózisát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg.

- Minden további, antiretovirális kezelésben már részesült betegek vagy amennyiben a HIV-1 genotípus teszt eredménye nem elérhető, az ajánlott adagolási rendet a PREZISTA 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió, PREZISTA 75 mg, 150 mg és 600 mg tabletták alkalmazási előírása ismerteti.

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

Kihagyott dózisra vonatkozó ajánlások

Ha a beteg a szokásos időtől számított 12 órán belül elfelejtette bevenni a PREZISTA és/vagy kobicisztát vagy ritonavir napi egyszeri dózisát, utasítani kell, hogy ezt pótolja az előírt PREZISTA és kobicisztát vagy ritonavir dózis étellel együtt történő minél előbbi bevételével. Ha a szokásos bevételi időt követően több mint 12 óra telt el, a kihagyott dózist a beteg ne pótolja és a továbbiakban az eredeti adagolási előírást kövesse.

Ez a kobicisztát vagy ritonavir jelenlétében mért darunavir plazmafelezési idő alapján ajánlott, a javasolt adagolási intervallum kb. 24 óra.

Ha egy beteg a gyógyszer bevitelét követő 4 órán belül hányana, akkor amilyen hamar csak lehet, étel fogyasztása mellett egy másik dózis PREZISTA-t kell bevennie kobicisztáttal vagy ritonavirral együtt. Ha egy beteg a gyógyszer bevitelét követően több mint 4 órával hányana, akkor a betegnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik dózis PREZISTA-t kobicisztáttal vagy ritonavirral.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Ebben a populációban kevés információ áll rendelkezésre és ezért a PREZISTA-t ebben a korcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A darunavir a máj útján metabolizálódik. Enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepes fokú (Child-Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott a dózismódosítás, de az ilyen betegeknél a PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. Alkalmazása súlyos májkárosodásban a darunavir-expozíció emelkedését és a biztonságosság csökkenését eredményezheti, ezért a PREZISTA-t súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) tilos alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a darunavir/ritonavir dózisának módosítására vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont). A kobicisztátot dialízisben részesülő betegeknél nem vizsgálták, és ezért ezeknél a betegeknél nincs a darunavir/kobicisztát alkalmazására vonatkozó javaslat.

A kobicisztát gátolja a kreatinin tubuláris szekrécióját, és a szérum kreatininszint mérsékelt emelkedését és a kreatinin-clearance mérsékelt csökkenését okozhatja. Ennélfogva a kreatinin-clearance renális eliminációs kapacitás becslésére történő alkalmazása félrevezető lehet. Ezért a kobicisztátot, mint a darunavir farmakokinetikai hatásfokozóját nem szabad elkezdni az olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb mint 70 ml/perc, ha bármelyik egyidejűleg alkalmazott szer a kreatinin-clearance alapján a dózis módosítását igényli: például az emtricitabin, lamivudin, tenofovir dizoproxil (mint fumarát, foszfát vagy szukcinát) vagy adefovir dipovoxil. A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA-t nem szabad gyermekeknél alkalmazni.

- 3 éves kor alatt, biztonságossági aggályok miatt (lásd 4.4 és 5.3 pont), vagy

- kevesebb mint 15 kg testtömeg esetén, mivel a dózis ennél a populációnál elegendő számú betegnél nem került megállapításra (lásd 5.1 pont).

A kobicisztáttal együtt szedett PREZISTA-t nem szabad olyan, 3 év és betöltött 12. életév közötti gyermekeknél alkalmazni, akiknek a testtömege <40 kg, mert az ezeknél a gyermekeknél alkalmazandó kobicisztát dózisát nem állapították meg (lásd 4.4 és 5.3 pont).

A PREZISTA 400 és 800 mg-os tablettá nem megfelelő ezen betegcsoport számára. Rendelkezésre állnak további készítmények, lásd a PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg tablettá és 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását.

Terhesség és a szülést követő időszak

Nem szükséges a darunavir/ritonavir dózis módosítása a terhesség és a szülést követő időszak alatt. Ezért a PREZISTA/ritonavir-t a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat (lásd 4.4, 4.6 és 5.2 pont).

A terhesség alatti 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 4.4 és 5.2 pont). Ezért a PREZISTA/kobicisztát-kezelést nem szabad elkezdni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál a nőknél, akik a PREZISTA/kobicisztát-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.4 és 4.6 pont). A PREZISTA/ritonavir megfontolható alternatívaként.

Az alkalmazás módja

A betegeket utasítani kell arra, hogy a PREZISTA-t a kobicisztáttal vagy az alacsony dózisé ritonavirrel együtt az étkezés befejezését követő 30 percen belül vegyék be. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir-expozíciót (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh C stádium).

Tekintettel a darunavir, ritonavir és kobicisztát plazmakoncentrációinak várható csökkenésére és a terápiás hatás potenciális megszűnésére, az alábbi gyógyszerek bármelyikével történő egyidejű kezelés (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az akár ritonavirral, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirre érvényes:

- A lopinavir/ritonavir kombinált készítmény (lásd 4.5 pont).
- Erős CYP3A4-induktorok, mint például a rifampicin és a közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények. Az egyidejű alkalmazás várhatóan csökkenti a darunavir, ritonavir és kobicisztát plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia lehetséges kialakulásához vezethet (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra vonatkozik, és nem a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra:

- A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A-indukcióra, mint a ritonavir hatásfokozóval kiegészített darunavir. Ellenjavallt az erős CYP3A-induktor gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás, mivel csökkenhet a kobicisztát és a darunavir plazmakoncentrációja és ez a darunavir terápiás hatásának elvesztését eredményezheti. Erős CYP3A-induktorok közé tartozik például: karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az akár ritonavirral, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir gátolja azoknak a hatóanyagoknak az eliminációját, melyeknek a clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, ami az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek emelkedett expozícióját eredményezi. Ezért az olyan

gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés, amelyeknél az emelkedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel járnak, kontraindikált (az akár ritonavirral, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra érvényes). Ezek közé a hatóanyagok közé tartozik például:

- alfuzoszin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- asztemizol, terfenadin
- kolhicin, amikor vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák (lásd 4.5 pont)
- ergot alkaloid származékok (pl. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin és metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- ciszaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurazidon, pimoqid, kvetiapin, szertindol (lásd 4.5 pont)
- triazolám, orálisan alkalmazott midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámra vonatkozó figyelmeztetést lásd 4.5 pontban)
- szildenafil – pulmonális artériás hypertonia kezeléseként alkalmazva, avanafil
- szimvasztatin, lovasztatin és lomitapid (lásd 4.5 pont)
- ticagrelor (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Javasolt a virológiai válaszreakció rendszeres értékelése. Virologiai válaszreakció hiánya vagy elvesztése esetén rezisztencia vizsgálatot kell végezni.

A PREZISTA 400 mg és 800 mg filmtablettát mindig szájon át, kobicisztáttal vagy kis dózisú ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásfokozóval, és más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban kell adni (lásd 5.2 pont). Ezért a PREZISTA-kezelés elkezdése előtt az alkalmazott kobicisztát vagy ritonavir Alkalmazási előírását el kell olvasni.

A ritonavir dózisának a 4.2 pontban javasolt dózisonál nagyobb emelése nem befolyásolta jelentősen a darunavir koncentrációját. A kobicisztát vagy ritonavir dózisának megváltoztatása nem javasolt.

A darunavir elsősorban α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik. Ez a fehérjekötődés koncentrációfüggő, ami a kötődés telíthetőségét jelzi. Ezért nem zárható ki, hogy az α_1 -glikoproteinsavhoz erősen kötődő gyógyszereket a darunavir kiszoríthatja a fehérjekötésből (lásd 4.5 pont).

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek – napi egyszeri adagolás

A napi egyszeri PREZISTA kobicisztáttal vagy acsony dózisú ritonavirral kombinációban nem adható antiretrovirális kezelésben már részesült betegeknek egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (DRV-RAM-ok) esetén vagy ha a HIV-1 RNS értéke $\geq 100\,000$ kópia/ml vagy ha a CD4+sejtszám $< 100 \times 10^6$ sejt/l (lásd 4.2 pont). Az olyan kombinációkat, melyekben az optimalizált háttér-kezelés (Optimised Background Regimen; OBR) nem kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) foglalt magában, nem vizsgálták ebben a betegcsoportban. Korlátozott adat áll rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegekkel kapcsolatban (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA nem ajánlott 3 éves kor alatti vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek (lásd 4.2 és 5.3 pont).

Terhesség

A PREZISTA/ritonavir-t a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat. Elővigyázatosság szükséges azoknál a terhes betegeknél,

akiknél egyidejűleg olyan más gyógyszerek adására is szükség van, amelyek tovább csökkenthetik a darunavir-expozíciót (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A második és harmadik trimeszter alatti, napi egyszeri 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelésről kimutatták, hogy alacsony darunavir-expozíciót eredményez, és a C_{\min} -szint csökkenése megközelítőleg 90%-os (lásd 5.2 pont). A kobicisztát-szint csökken, és feltehetőleg nem biztosít kielégítő hatásfokozást. A darunavir-expozíció jelentős csökkenése virológiai sikertelenséget eredményezhet, valamint a HIV-fertőzés anyáról-gyermekre történő transzmissziójának fokozott kockázatával járhat. Ezért a PREZISTA/kobicisztát-kezelést nem szabad elkezdni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál a nőknél, akik a PREZISTA/kobicisztát-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.6 pont). Az alacsony dózisú ritonavirral adott PREZISTA megfontolható alternatívaként.

Idősek

Mivel a PREZISTA alkalmazásával kapcsolatban korlátozott információ áll rendelkezésre 65 éves vagy ennél idősebb betegek esetében, ezért a PREZISTA-t idősebb betegeken óvatosan kell alkalmazni, mivel ebben a korcsoportban számításba kell venni a csökkent májfunkció és a kísérőbetegségek gyakoribb előfordulását és az egyéb egyidejűleg alkalmazott terápiát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos bőrreakciók

A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program során (N = 3063) a betegek 0,4%-nál súlyos bőrreakciókat jelentettek, melyeket láz és/vagy a transzaminázok szintjének emelkedése kísérhet. A DRESS-t (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta bőrkiütés) és Stevens-Johnson-szindrómát ritkán (< 0,1%), továbbá a forgalomba hozatalt követően toxicus epidermalis necrolysis és akut, generalizált exanthemás pustulosist jelentettek. A PREZISTA adását azonnal meg kell szakítani, ha súlyos bőrreakció okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek. Ezek lehetnek többek között súlyos bőrkiütés vagy lázzal járó bőrkiütés, általános gyengeség, fáradtság, izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagok, szájnyalvákártya léziók, conjunctivitis, hepatitis és/vagy eosinophília.

Gyakrabban fordult elő bőrkiütés a kezelésben már részesült olyan betegeknél, akik PREZISTA/ritonavir kombinációt és raltegravirt kaptak, mint olyan betegeknél, akik PREZISTA/ritonavir kombinációt raltegravir nélkül vagy raltegravirt PREZISTA nélkül kaptak (lásd 4.8 pont).

A darunavir molekula egy szulfonamid részt tartalmaz. A PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni ismert szulfonamid-érzékenység esetén.

Hepatotoxicitás

Gyógyszer-indukálta hepatitist (pl. akut hepatitis, cytolytic hepatitis) jelentettek PREZISTA esetén. A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program (N = 3063) során PREZISTA/ritonavir kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek 0,5%-nál jelentettek hepatitist. Előzetesen fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus, aktív hepatitis B vagy C fertőzést, szenvedő betegeknél fokozott a májműködési zavarok, köztük a súlyos vagy potenciálisan végzetes hepaticus nemkívánatos reakciók kockázata. Egyidejű hepatitis B vagy C vírusellenes antivirális kezelés esetén, kérjük olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazási előírását is.

Megfelelő laboratóriumi vizsgálatot kell végezni a a kobicisztáttal vagy kis dózisú ritonavirral kombinált PREZISTA-kezelés elkezdése előtt és a betegeket a kezelés során monitorozni kell. Az SGOT/SGPT (ASAT/ALAT)-értékek gyakoribb ellenőrzése megfontolandó az egyidejűleg krónikus hepatitisben vagy cirrhosisban is szenvedő, illetve a kezelés előtt emelkedett májenzimszinttel rendelkező betegeknél, főképpen a kobicisztáttal vagy kis dózisú ritonavirral kombinált PREZISTA-kezelés első néhány hónapjában.

Ha a kobicisztáttal vagy kis dózisú ritonavirral kombinált PREZISTA-kezelés alkalmazó betegeknél májműködési zavar megjelenésére, illetve fokozódására utaló tünet (beleértve a májenzimek

szintjének klinikailag jelentős emelkedését és/vagy olyan tüneteket, mint a fáradtság, anorexia, hányinger, sárgaság, sötét vizelet, a máj nyomásérzékenysége, hepatomegalia) jelentkezik, akkor azonnal mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy abbahagyását.

Egyidejűleg fennálló kóros állapotok

Májkárosodás

A PREZISTA biztonságosságát és hatásosságát súlyos májbetegségben szenvedő betegeken nem vizsgálták, ezért a PREZISTA adása ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. A szabad darunavir plazmakoncentrációjának emelkedése miatt a PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni enyhe és közepes fokú májkárosodásban (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség különös elővigyázatosságra vagy a darunavir/ritonavir dózis módosítására. Mivel a darunavir és a ritonavir nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel jelentős mértékben eltávolíthatók lennének. Ezért nincs szükség különösebb elővigyázatossági intézkedésekre vagy dózismódosításokra ezen betegek körében (lásd 4.2 és 5.2 pont). A kobicisztátot dialízis-kezelésben részesülő betegeknél nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél nincs a darunavir/kobicisztát alkalmazására vonatkozó javaslat (lásd 4.2 pont).

A kobicisztát a kreatinin tubuláris szekréciójának gátlása következtében csökkenti a számított kreatinin-clearance-et. Ezt tekintetbe kell venni, ha a kobicisztáttal együtt adott darunavirt olyan betegeknek adják, akiknél a számított kreatinin-clearance-et alkalmazzák az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer dózisának módosítására (lásd 4.2 pont és kobicisztát Alkalmazási előírás).

Jelenleg nincs elégséges mennyiségű adat annak meghatározására, hogy a tenofovir dizoproxil és a kobicisztát egyidejű alkalmazása a renalis mellékhatások nagyobb kockázatával jár-e, mint a tenofovir dizoproxilt kobicisztát nélkül tartalmazó kezelési rendeké.

Hemofiliás betegek

Fokozott vérzékenység előfordulását jelentették, beleértve a spontán bőr haematomákat és a haemarthrost is, A és B típusú hemofiliában szenvedő, proteáz-inhibitorral (PI) kezelt betegeken. Néhány beteg kiegészítő kezelésként VIII-as faktort is kapott. A jelentett esetek több mint felében a PI kezelést folytatták, vagy újraindították a kezelés félbeszakítását követően. Ok-okozati összefüggést feltételeznek, bár a hatásmechanizmus még nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegek figyelmét fel kell hívni a fokozott vérzékenység lehetőségére.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Osteonecrosis

Bár az osteonecrosis etiológiájára nézve multifaktoriálisnak tekinthető (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a magasabb testtömeg indexet), előfordulását különösen előrehaladott HIV-betegség és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, röviden: CART) esetén jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmakat, az ízületek merevségét vagy mozgási nehézségeket észlelnek.

Immun-rekonstitúciós gyulladásoz szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor gyulladásoz reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunista

kórokozókkal szemben, ami súlyos klinikai állapotok kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat jellemző módon a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Ide tartoznak például a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Valamennyi gyulladáshoz tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. PREZISTA és alacsony dózisú ritonavir együttes alkalmazása során klinikai vizsgálatokban herpes simplex és herpes zoster fellángolását figyelték meg.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

Gyógyszerkölsönhatások

Számos olyan interakciós vizsgálatot végeztek, ahol a darunavirt az ajánlottól alacsonyabb dózisokban adták. Ezért feltételezhetően alábecsülték az együtt alkalmazott gyógyszerekre kifejtett hatásokat, és szükséges lehet a biztonságosság klinikai monitorozása. A más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokat lásd részletesen a 4.5 pontban.

Farmakokinetikai hatásfokozó és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

A darunavirnak eltérő a kölcsönhatásprofilja, attól függően, hogy a vegyület hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e:

- A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A indukcióra: a darunavir/kobicisztát és az erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont), és az egyidejű alkalmazása gyenge - közepesen erős CYP3A4-induktorokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont). A darunavir/ritonavir és darunavir/kobicisztát erős CYP3A-induktorokkal, mint például lopinavirral/ritonavirral, rifampicinnel és közösleges orbáncfűvet, *Hypericum perforatum*-ot tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- A ritonavirral ellentétben a kobicisztátnak nincs az enzimekre vagy a transzport proteinekre gyakorolt indukáló hatása (lásd 4.5 pont). A farmakológiai hatásfokozó ritonavirról kobicisztátra történő átállításakor a darunavir/kobicisztát-kezelés első két hete alatt elővigyázatosság szükséges, különösen akkor, ha bármelyik egyidejűleg adott gyógyszer dózisát a farmakológiai hatásfokozóként adott ritonavir alkalmazás alatt emelték vagy módosították. Ezekben az esetekben az egyidejűleg adott gyógyszer dózisának csökkentésére lehet szükség.

Efavirenzet kombinációban adva hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val szuboptimális darunavir C_{min} -t eredményezhet. Ha az efavirenzet PREZISTA/ritonavir kombinációban alkalmazzák, a 600/100 mg PREZISTA/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni. Lásd a PREZISTA 75 mg, 150 mg és 600 mg tabletták alkalmazási előírását (lásd 4.5 pont).

A PREZISTA tabletták narancssárga „sunset yellow” FCF (E110) színezőanyagot tartalmaz, amely allergiás típusú reakciót okozhat.

Életet veszélyeztető és fatális gyógyszerinterakciókat jelentettek kolhicinnel és a CYP3A-, illetve a P-glikoprotein erős inhibitoraival kezelt betegek esetén (P-gp; lásd 4.3 és 4.5 pont).

A PREZISTA 400 mg tabletták „sunset yellow” FCF (E110) színezőanyagot tartalmaz, amely allergiás reakciót okozhat.

A PREZISTA 400 mg és 800 mg tabletták kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A darunavir kölcsönhatásprofilja attól függően eltérő lehet, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakológiai hatásfokozóként. A darunavir és egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén adott javaslatok ezért eltérőek lehetnek, attól függően, hogy a darunavir hatását

ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e (lásd 4.3 és 4.4 pont), és elővigyázatosság is szükséges a kezelés első időszaka alatt, ha a farmakológiai hatásfokozót ritonavirról kobicisztátra állítják át (lásd 4.4 pont).

A darunavir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek (ritonavir, mint farmakológiai hatásfokozó)

A darunavirt és a ritonavirt a CYP3A metabolizálja. A CYP3A aktivitását indukáló gyógyszerek várhatóan növelik a darunavir és a ritonavir clearance-ét, ami ezen vegyületek, és ennek következtében a darunavir csökkent plazmakoncentrációját eredményezi, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia lehetséges kialakulásához vezethet (lásd 4.3 és 4.4 pont). Az ellenjavallt CYP3A-induktorok közé tartozik a rifampicin, a közöséges orbáncfű és a lopinavir.

A darunavir és a ritonavir olyan, egyéb gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek gátolják a CYP3A-t, csökkentheti a darunavir és a ritonavir clearance-ét, ami a darunavir és a ritonavir emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti. Erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt, és elővigyázatosság indokolt, ezeket a kölcsönhatásokat az alábbi interakciós táblázat írja le (pl. indinavir, azol-típusú gombaellenes készítmények, mint például klotrimazol).

A darunavir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek (kobicisztát, mint farmakológiai hatásfokozó)

A darunavirt és a kobicisztátot a CYP3A metabolizálja, és a CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás ezért a darunavir szubterápiás plazma-expozícióját eredményezheti. A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A-indukcióra, mint a ritonavir hatásfokozóval kiegészített darunavir: a darunavir/kobicisztát egyidejű alkalmazása erős CYP3A-induktor gyógyszerekkel (pl. közöséges orbáncfű, rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin) ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A darunavir/kobicisztát gyenge - közepesen erős CYP3A-induktorokkal (pl. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikazon és boszentán) történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd az alábbi interakciós táblázatot).

Az erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozóan ugyanezek az ajánlások érvényesek, független attól, hogy a darunavir hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e (lásd a fenti pontot).

Gyógyszerek, melyekre hatással lehet a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir

A darunavir és a ritonavir a CYP3A, CYP2D6 és P-gp inhibitora. A darunavir/ritonavir együttadása olyan gyógyszerekkel, amelyeket elsősorban a CYP3A metabolizál, és/vagy a CYP2D6 metabolizál vagy a P-gp transzportál, ezen gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációját okozhatja, ezáltal terápiás hatásuk és mellékhatásaik fokozódhatnak vagy elhúzódhatnak.

A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes állapotokhoz vezethet (szűk terápiás index) (lásd 4.3 pont).

A hatásfokozóval kiegészített darunavir és olyan hatóanyagok együttes alkalmazása, amelyeknek az aktív metabolitja(i) a CYP3A izoenzim által keletkeznek, ezen aktív metabolit(ok) csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami ezen gyógyszerek terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet. Ezeket a gyógyszerkölcsönhatásokat az alábbi „Interakció táblázat” írja le.

A ritonavir által kiváltott teljes farmakokinetikai hatásfokozódás kb. 14-szeres szisztémás darunavir expozíciót eredményezett abban az esetben, ha az egyszeri 600 mg orális darunavir dózist naponta kétszer alkalmazott 100 mg ritonavirral kombinálták. Ezért a darunavir farmakokinetikai hatásfokozóval adható együtt. (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 citokróm izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerek keverékével végzett klinikai vizsgálat a darunavir/ritonavir kombináció jelenlétében a CYP2C9 és CYP2C19 aktivitásának fokozódását és a CYP2D6 aktivitásának gátlását mutatta, mely az alacsony dózisú ritonavir jelenlétének tulajdonítható. Darunavir, ritonavir és az elsődlegesen a CYP2D6

izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerek (pl. flekainid, propafenon, metoprolol) együttdása ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, mely fokozhatja vagy elnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaikat. Darunavir, ritonavir és az elsődlegesen a CYP2C9 (pl. warfarin) és a CYP2C19 (pl. metadon) izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerek együttdása ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti terápiás hatásukat.

Bár a CYP2C8-ra kifejtett hatást csak *in vitro* vizsgálták, a darunavir, a ritonavir és az elsődlegesen a CYP2C8 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerek (pl. paklitaxel, roziglitazon, repaglinid) együttdása ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti terápiás hatásukat.

A ritonavir gátolja a P-glikoprotein, OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket, és ezen transzporterek szubsztrátaival történő egyidejű alkalmazása ezeknek a vegyületeknek az emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti (pl. dabigatrán-etexilát, digoxin, sztatinok és boszentán; lásd az alábbi interakciós táblázatot).

Gyógyszerek, melyekre hatással lehet a kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir

A ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra vonatkozó ajánlások hasonlóak a kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra vonatkozó ajánlásokhoz a CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, OATP1B1 és OATP1B3 szubsztrátok tekintetében (lásd a fenti pontban bemutatott ellenjavallatokat és javaslatokat). A kobicisztát 150 mg darunavir 800 mg-mal együtt, naponta egyszer adva hasonló módon fokozza a darunavir farmakokinetikai paramétereit, mint a ritonavir (lásd 5.2 pont).

A ritonavirral ellentétben a kobicisztát nem indukálja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy UGT1A1 enzimeket. A kobicisztátra vonatkozó további információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Interakció táblázat

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az interakciós vizsgálatok egy részét (az alábbi táblázatban # -tel jelölve) a darunavir javasolt dóziséknél alacsonyabb dózissal vagy eltérő adagolási renddel végezték (lásd 4.2 pont). Ezért előfordulhat, hogy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre gyakorolt hatások túl alacsonyra lettek becsülve, és a klinikai biztonságosság monitorozása lehet indokolt.

A darunavir kölcsönhatásprofilja függ attól, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakokinetikai hatásfokozóként. Ezért a darunavirnak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén különböző javaslatai lehetnek, attól függően, hogy a vegyület hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal fokozzák-e. A táblázatban bemutatott interakciós vizsgálatokat a kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirral nem végeztek. Ugyanazok az ajánlások érvényesek, kivéve, ha kifejezetten más kerül jelzésre. A kobicisztátra vonatkozó további információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

A darunavir/ritonavir és az antiretrovirális és nem-antiretrovirális gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat az alábbi táblázat tartalmazza. Minden egyes farmakokinetikai paraméterre vonatkozó nyíl iránya a geometriai átlagarány 90%-os megbízhatósági intervallumán alapul, és (↔), ha a 80-125%-os tartományba (↓), ha az alá és, (↑), ha a fölé esik (nincs adat "NA").

Az alábbi táblázatban a specifikus farmakokinetikai hatásfokozó megnevezésre kerül, ha az ajánlások eltérőek. Amikor az ajánlások az alacsony dózissal ritonavirral vagy kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA esetén azonosak, akkor a „hatásfokozóval kiegészített PREZISTA” kifejezés kerül alkalmazásra.

Az alábbi, gyógyszer-interakciós példákat bemutató lista nem teljes, ezért minden, a PREZISTA-val együtt adott gyógyszer kísérőiratát el kell olvasni a metabolizmus útjával, interakciós útvonalakkal, potenciális kockázatokkal, és az együttadásra vonatkozó megfelelő intézkedésekkel kapcsolatos információkért.

INTERACIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL ÉS ADAGOLÁSI AJÁNLÁSOK		
Gyógyszerkészítmény példák terápiás csoport szerint	Interakció Geometriai átlagarány (%)	Ajánlások az együttadásra vonatkozóan
HIV-ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK		
Integráz lánctranszfer gátlók		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Keresztezett elrendezésű vizsgálati összehasonlítás a meglévő farmakokinetikai adatokkal	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a dolutegravir dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Raltegravir	Egyes klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a raltegravir a darunavir plazmakoncentráció mérsékelt csökkenését okozhatja.	Jelenlegi ismereteink szerint a raltegravirnak a darunavir plazmakoncentrációrágakorolt hatása nem tűnik klinikailag jelentősnek. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA raltegravirral együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Nukleo(z)tíid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)		
Didanozin naponta 1 × 400 mg	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C _{min} NA didanozin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA didanozinnal együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A didanozint éhgyomorrra kell alkalmazni, ezért az étellel együtt bevett hatásfokozóval kiegészített PREZISTA adása előtt 1 órával vagy azután 2 órával kell alkalmazni.
Tenofovir dizoproxil naponta 1 × 245 mg [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir az MDR-1 transzportra gyakorolt hatás a vesetubulusokban)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a tenofovir dizoproxil együttadásakor ajánlott lehet a veseműködés monitorozása, különösen szisztémás betegség vagy vesebetegség fennállása esetén vagy ha a beteg nephrotoxikus szereket kap. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA csökkenti a kreatinin-clearance-et. Olvassa el a 4.4 pontot, ha a tenofovir dizoproxil dózismódosításához a kreatinin-clearance-et alkalmazzák.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	A javasolt emtricitabine/tenofovir alafenamid dózis 200/10 mg naponta egyszer, ha hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val alkalmazzák.

Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nem vizsgálták. Tekintettel az egyéb NRTI szerek eltérő eliminációs útjára, melyek közül a zidovudin, emtricitabin, sztavudin, lamivudin elsősorban a vesén keresztül választódnak ki, az abakavir metabolizmusában pedig a CYP450 nem játszik szerepet, ezek a gyógyszerek nem valószínű, hogy kölcsönhatásba lépnek a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val.	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA ezekkel az NRTI szerekkel együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA csökkenti a kreatinin-clearance-et. Olvassa el a 4.4 pontot, ha az emtricitabin vagy a lamivudin dózismódosításához a kreatinin-clearance-et alkalmazzák.
Nem nukleo(z)id reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)		
Efavirenz naponta 1 × 600 mg	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz CYP3A gátlásból származóan) (↓ darunavir CYP3A serkentésből származóan)	Az emelkedett efavirenz-expozícióval összefüggésbe hozható központi idegrendszeri toxicitás klinikai monitorozása javasolt PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombináció és efavirenz együttadásakor. Efavirenz kombinációban adva naponta egyszer 800 /100 mg PREZISTA/ritonavirrel szuboptimális darunavir C _{min} -t eredményezhet. Ha az efavirenzet PREZISTA/ritonavir kombinációban alkalmazzák, 600/100 mg a PREZISTA/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Etravirin naponta 2 × 100 mg	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Az alacsony dózisu ritonavirrel kombinált PREZISTA dózismódosítás nélkül adható együtt naponta kétszer adott 200 mg etravirinnel. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Nevirapin naponta 2 × 200 mg	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% #darunavir: koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek (↑ nevirapin CYP3A gátlásból származóan)	PREZISTA/alacsony dózisu ritonavir kombináció és a nevirapin adható együtt dózismódosítás nélkül. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin naponta 1 × 150 mg	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	A rilpivirin dózismódosítás nélkül kombinálható a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val.

HIV proteáz-inhibitorok PI-k) (további alacsony dózisú ritonavir együttdása nélkül) †		
<p>Atazanavir naponta 1 × 300 mg</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: naponta 1 × 300/100 mg atazanavir/ritonavir összehasonlítása naponta 1 × 300 mg atazanavir és naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir kombinációjával. Darunavir: naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 1 × 300 mg atazanavir kombinációjával.</p>	<p>Az atazanavir dózismódosítás nélkül kombinálható a PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel.</p> <p>A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-t nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).</p>
<p>Indinavir naponta 2 × 800 mg</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: naponta 2 × 800/100 mg indinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 800/400/100 mg indinavir/darunavir/ritonavirrel Darunavir: naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 800 mg indinavir kombinációjával.</p>	<p>Indinavir és PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttdásakor intolerancia esetén indokolt lehet az indinavir dózisének napi 2 × 800 mg-ról napi 2 × 600 mg-ra való csökkentése.</p> <p>A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-t nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).</p>
<p>Szakinavir naponta 2 × 1000 mg</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↑ 17% szakinavir AUC ↓ 6% szakinavir C_{min} ↓ 18% szakinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Szakinavir: naponta 2 × 1000/100 mg szakinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 1000/400/100 mg szakinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 × 400/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 1000 mg szakinavir kombinációjával.</p>	<p>A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir kombinációt nem ajánlott szakinavirral együtt alkalmazni.</p> <p>A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-t nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).</p>

HIV proteáz-inhibitorok (PI-k) (alacsony dózisu ritonavirrel együtt) †		
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 400/100 mg	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C _{min} ↓ 51%‡ darunavir C _{max} ↓ 21%‡	A 40%-kal csökkent darunavir-expozíció (AUC) miatt a kombináció megfelelő dózisait még nem állapították meg. Ezért a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a lopinavir/ritonavir kombinált készítmény egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 533/133.3 mg	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% ‡ nem dózishoz igazított értékek alapján	
CCR5 ANTAGONISTA		
Maravirok naponta 2 × 150 mg	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C _{min} NA maravirok C _{max} ↑ 129% darunavir, ritonavir koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek	A maravirok dózisa legyen naponta 2 × 150 mg, ha hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val alkalmazzák egyidejűleg.
α1-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTA		
Alfuzozin	Elméleti megfontolások alapján a PREZISTA várhatóan növeli az alfuzozin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása alfuzozinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANAESTHETICUM		
Alfentanil	Nem vizsgálták. Az alfentanil metabolizmusát a CYP3A mediálja, és így gátolhatja a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA.	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val történő egyidejű alkalmazás az alfentanil dózisának csökkentését teheti szükségessé, és szükségessé teszi a tartós vagy késleltetett légzésdepresszió kockázatának monitorozását.
ANTIANGINÁS/ANTIARITMIÁS SZEREK		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (szisztémásan adott) Mexiletin Propafenon	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek az antiarrhythmiaszereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A és/vagy CYP2D6-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt, és ha rendelkezésre áll, ezeknél az antiarrhythmiaszereknél a terápiás koncentráció monitorozása javasolt, amikor hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin együttdadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Digoxin egyszeri 0,4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin P-gp valószínű gátlásból származóan)	Mivel a digoxin terápiás indexe szűk, a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA terápiában részesülő betegnél javasolt a digoxin-kezelést a lehető legalacsonyabb dózissal kezdeni. A digoxin dózisát óvatosan kell titrálni a kívánt klinikai hatás eléréséig, figyelembe véve a beteg általános állapotát.

ANTIBIOTIKUMOK		
Klaritromicin naponta 2 × 500 mg	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromicin koncentrációja nem volt kimutatható, amikor PREZISTA-val/ritonavirrel kombinálták. (↑ klaritromicin a CYP3A gátlásból és a lehetséges P-gp-gátlásból származóan)	Óvatosan kell eljárni, amikor a klaritromicint hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val kombinálják. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél a klaritromicin esetén el kell olvasni az Alkalmazási előírásban a javasolt adagolást.
ANTIKOAGULÁNS/ THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ		
Apixabán Rivaroxabán	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-nak ezekkel az antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antikoagulánsoknak a koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA alkalmazása nem javasolt egy olyan direkt orális antikoagulánssal (DOAC), mely a CYP3A4-en metabolizálódik és a P-gp-vel transzportálódik, mert ez fokozott vérzési kockázathoz vezethet.
Dabigatrán-etexilát Edoxabán	dabigatrán-etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg egyszeri dózis:</u> dabigatrán AUC ↑ 72% dabigatrán C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg naponta egyszer:</u> dabigatrán AUC ↑ 18% dabigatrán C _{max} ↑ 22% <u>darunavir/kobicisztát 800/150 mg egyszeri dózis:</u> dabigatrán AUC ↑ 164% dabigatrán C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer:</u> dabigatrán AUC ↑ 88% dabigatrán C _{max} ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: A PREZISTA/rtv DOAC-kal történő együttes alkalmazása esetén klinikai monitorozás és/vagy a DOAC, ideértve a dabigatrán-etexilátot és az edoxabánt is, dóziscsökkentése megfontolandó, ha a P-gp-vel transzportálódó DOAC nem metabolizálódik a CYP3A4-en. Darunavir/kobicisztát: A PREZISTA/kobi DOAC-kal történő együttes alkalmazása esetén, ideértve a dabigatrán-etexilátot és az edoxabánt is, klinikai monitorozás és dóziscsökkentés szükséges, ha a P-gp-vel transzportálódó DOAC nem metabolizálódik a CYP3A4-en.
Ticagrelor	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA ticagrelorral történő együttes alkalmazása növelheti a ticagrelor koncentrációját (CYP3A és/vagy P-glikoprotein gátlás).	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA ticagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klopidogréll	Nem vizsgálták. A klopidogréll együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val várhatóan csökkenti a klopidogréll aktív metabolitjának plazmakoncentrációját, ami csökkentheti a klopidogréll thrombocytá-aggregáció-gátló aktivitását.	A klopidogréll együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val nem javasolt. Más, olyan thrombocytá-aggregáció-gátlók alkalmazása javasolt (pl. prazugrel), amit nem befolyásol a CYP-gátlás vagy -indukció.

Warfarin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a warfarin koncentrációt.	A nemzetközi normalizált hányados (INR) monitorozása szükséges, ha a warfarint hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val kombinálják.
ANTIKONVULZÍV SZEREK		
Fenobarbitál Fenitoin	Nem vizsgálták. A fenobarbitál és a fenitoin várhatóan csökkentik a darunavir és farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját (CYP450 enzimek indukciója)	A PREZISTA/alacsony dózisú ritonavir-kezelés nem kombinálható ezekkel a gyógyszerekkel. Ezeknek a gyógyszereknek PREZISTA-val/kobicisztáttal való alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Karbamazepin naponta 2 × 200 mg	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	A PREZISTA/ritonavir kombináció adagolásának módosítása nem ajánlott. Ha a PREZISTA/ritonavir kombináció és a karbamazepin egyidejű adása szükséges, a betegeknél figyelni kell a karbamazepinnel összefüggő lehetséges mellékhatásokat. A karbamazepin-koncentrációt monitorozni kell, és a dózist a megfelelő válasz eléréséig kell titrálni. A megfigyelések alapján a karbamazepin dózisének 25-50%-os csökkentésére lehet szükség a PREZISTA/ritonavir kombináció mellett. A karbamazepin és a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klonazepám	Nem vizsgálták. Hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és klonazepám együttdása növelheti a klonazepám koncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-t klonazepámmal alkalmazzák együtt.

ANTIDEPRESSZÁNSOK		
<p>Paroxetin naponta egyszer 20 mg</p> <p>Szertralin naponta egyszer 50 mg</p> <p>Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon</p>	<p>paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C_{min} ↓ 37% paroxetin C_{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔</p> <p>szertralin AUC ↓ 49% szertralin C_{min} ↓ 49% szertralin C_{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↓ 6% # darunavir C_{max} ↔</p> <p>A PREZISTA/ritonavir kombinációval kapcsolatos adatokkal szemben a PREZISTA/kobicisztát emelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a plazmakoncentrációját (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás).</p> <p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-nak ezekkel az antidepresszánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a koncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)</p>	<p>Ha antidepresszánsokat hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adnak együtt, a javasolt módszer az antidepresszáns dózisának az antidepresszánsra adott válaszreakció klinikai értékelésén alapuló dózisztitrálás. Emellett azoknál a betegeknél, akik ezeknek az antidepresszánsoknak a stabil dózisait alkalmazzák, és hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-kezelést kezdenek, az antidepresszánsra adott válaszreakció monitorozása szükséges.</p> <p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és ezeknek az antidepresszánsoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és az antidepresszáns dózisának módosítására lehet szükség.</p>
ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin	Nem vizsgálták. Elméleti megfontolások alapján a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA várhatóan növeli a metformin plazmakoncentrációját. (MATE1-gátlás)	A beteg gondos monitorozása és a metformin dózisának módosítása javasolt a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-t szedő betegeknél. (nem érvényes a ritonavirral egyidejűleg alkalmazott PREZISTA esetén)
ANTIEMETIKUMOK		
Domperidon	Nem vizsgálták.	A domperidon együttdadása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val ellenjavallt.
ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Vorikonazol	Nem vizsgálták. A ritonavir csökkentheti a vorikonazol plazmakoncentrációit. (CYP450 enzimek indukálása)	A vorikonazol nem adható együtt a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val, csak abban az esetben, ha az előny/kockázat arány mérlegelése alapján a vorikonazol alkalmazása indokolt.
	A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA-val történő együttes adásakor a vorikonazol-koncentrációk növekedhetnek vagy csökkenhetnek. (CYP450 enzimek gátlás)	

Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA növelheti a gombaellenes szerek plazmakoncentrációját, és a pozakonazol, izavukonazol, itrakonazol vagy flukonazol növelheti a darunavir koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás),	Elővigyázatosság indokolt és klinikai monitorozás javasolt. Ha egyidejű alkalmazásuk szükséges, az itrakonazol napi dózisa nem haladhatja meg a 200 mg-ot.
Klotrimazol	Nem vizsgálták. A klotrimazol egyidejű szisztémás alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val növelheti a darunavir és/vagy klotrimazol plazmakoncentrációit. darunavir AUC _{24h} -érték ↑ 33% (populációs farmakokinetikai modellen alapulva)	
KÖSZVÉNYELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Kolhicin	Nem vizsgálták. A kolhicin egyidejű szisztémás alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val növelheti a kolhicin-expozíciót. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A kolhicin dózisének csökkentése, illetve a kolhicin kezelés megszakítása javasolt a normál vesefunkciójú vagy májfunkciójú betegek esetén, ha hatásfokozóval kiegészített PREZISTA adása szükséges. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél, a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és kolhicin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
MALÁRIAELLENES SZEREK		
Artemether/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 dózis: 0., 8., 24., 36., 48. és 60. órában	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihidroartemizinin AUC ↓ 18% dihidroartemizinin C _{min} ↔ dihidroartemizinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és artemether/lumefantrin kombináció a dózis módosítása nélkül alkalmazható, azonban a lumefantrin expozíció emelkedése miatt, a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni.
ANTIMYCOBACTERIALIS SZEREK		
Rifampicin Rifapentin	Nem vizsgálták. A rifapentin és a rifampicin erős CYP3A4-induktorok, és kimutatták, hogy az egyéb proteáz-inhibitorok koncentrációjának lényeges csökkenését okozza, amely virológiai kudarchoz és rezisztencia kialakulásához vezethet (CYP450 enzim-indukció). A csökkent expozíció ellensúlyozására tett kísérletek során az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott egyéb proteáz-inhibitorok dózisének növelésekor májreakciók nagy gyakoriságát figyelték meg a rifampicinnel.	A rifapentin és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA kombinációja nem javasolt. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA kombinációja rifampicinnel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

<p>Rifabutin másodnaponta 1 × 150 mg</p>	<p>rifabutin AUC^{**} ↑ 55% rifabutin C_{min}^{**} ↑ NA rifabutin C_{max}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit)</p> <p>Az interakciós vizsgálatban a rifabutin napi szisztémás expozíciója az önmagában adott napi egyszeri 300 mg-os kezelés, illetve PREZISTA/ritonavirrel (naponta 2 × 600/100 mg) kombinációban másodnaponta egyszer adott 150 mg-os kezelés esetén hasonló volt, a 25-O-dezacetil-rifabutin aktív metabolit napi expozíciójának kb. 10-szeres növekedése mellett. Továbbá a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) összességének AUC-értéke 1,6-szeresére növekedett, míg a C_{max} hasonló maradt.</p> <p>A napi egyszeri 150 mg-os referencia dózissal való összehasonlítás adatai hiányoznak.</p> <p>(A rifabutin a CYP3A induktora és szubsztrátja.) A darunavir szisztémás expozíciójának növekedését figyelték meg, ha a PREZISTA/100 mg ritonavir-kezeléssel egyidejűleg rifabutint alkalmaztak (másodnaponta egyszer 150 mg).</p>	<p>A ritonavirral egyidejűleg alkalmazott PREZISTA kombinációt kapó betegeknek a 300 mg/nap szokásos rifabutin dózis 75%-os csökkentése (azaz másodnaponta egyszer 150 mg rifabutin) és a rifabutinnal összefüggő nemkívánatos hatások fokozott monitorozása indokolt. Amennyiben biztonságossági kérdések merülnek fel, a rifabutin adagolása közötti időszak további meghosszabbítását és/vagy a rifabutin szintek monitorozását meg kell fontolni. Figyelembe kell venni a HIV-fertőző betegek tuberkulózisának megfelelő kezelésére vonatkozó hivatalos szakmai útmutatót.</p> <p>A PREZISTA/ritonavir biztonságossági profilja alapján a darunavir expozíciójának rifabutin jelenlétében történő növekedése nem indokolja a PREZISTA/ritonavir dózisának módosítását.</p> <p>Farmakokinetikai modellezés alapján ez a 75%-os adagolás csökkentés akkor is alkalmazható, ha a betegek a rifabutint 300 mg/nap dózistól eltérő dózisban kapják.</p> <p>A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott PREZISTA és rifabutin együttes adása nem javasolt.</p>
<p>DAGANATELLENES SZEREK</p>		
<p>Dazatinib Nilotinib Vinblasztin Vinkrisztin</p> <p>Everolimusz Irinotekán</p>	<p>Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek a daganatellenes szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)</p>	<p>Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, amikor hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg, ami az ezekkel a szerekkel rendszerint járó nemkívánatos események potenciális gyakoribbá válását eredményezi.</p> <p>Ezen daganatellenes szerek egyikének hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val történő kombinálásakor elővigyázatosság javasolt.</p> <p>Az everolimusz vagy irinotekán és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása nem javasolt.</p>
<p>ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK</p>		
<p>Kvetiapin</p>	<p>Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)</p>	<p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA együttadása kvetiappinnal ellenjavallt, mivel ez növelheti a kvetiappinnal-összefüggő toxicitást. A kvetiappin emelkedett koncentrációi kómához vezethetnek (lásd 4.3 pont).</p>

Perfenazin Riszperidon Tioridazin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-, CYP2D6- és/vagy P-gp-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val történő egyidejű alkalmazáskor ezen gyógyszerek dózisának a csökkentésére lehet szükség. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a lurazidon, pimozid vagy szertindol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (see section 4.3).
β-BLOKKOLÓK		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli ezeknek a β-blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA β-blokkolókkal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt. A β-blokkolók alacsonyabb dózisban történő alkalmazása mérlegelendő.
KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan emelheti a kalcium-csatorna blokkolók plazmakoncentrációit. (CYP3A és/vagy CYP2D6 gátlás)	A terápiás hatás és a mellékhatások gondos klinikai monitorozása ajánlott, ha ezen gyógyszereket a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val egyidejűleg alkalmazzák.
KORTIKOSZTEROIDOK		
Elsődlegesen a CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidok (köztük a betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamkinolon).	Flutikazon: egy klinikai vizsgálatban, ahol naponta 2 × 100 mg ritonavir kapszula mellett intranazálisan 50 µg flutikazon-propionátot (naponta négyszer) alkalmaztak 7 napon át egészséges önkénteseken, a flutikazon-propionát plazmakoncentrációi jelentősen emelkedtek, miközben az intrinsic kortizolszintek megközelítőleg 86%-kal (90%-os konfidencia intervallum: 82-89%) csökkentek. Kifejezettebb hatás várható a flutikazon inhalációs alkalmazása során. A ritonavir és az inhalációs vagy intranazális flutikazon együttes alkalmazása során a kortikoszteroid szisztémás hatásait jelentették, így Cushing szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót. A flutikazon magas szisztémás expozíciójának hatása a ritonavir plazmaszintjeire nem ismert. Más kortikoszteroidok: interakciót nem vizsgáltak. Ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációja megnövekedhet, amikor hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják együtt, ami csökkent szérumszintű kortizol-koncentrációt eredményez.	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA együttdása olyan kortikoszteroidokkal (minden alkalmazási mód esetén), amelyek a CYP3A útján metabolizálódnak, megnövelheti a szisztémás kortikoszteroid hatások kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót is. CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidokkal történő együttdás nem ajánlott, csak abban az esetben, ha a kezelés várhatóan nagyobb előnnyel jár a beteg számára, mint a kockázat, mely esetben a betegeknek a szisztémás kortikoszteroid hatások monitorozása szükséges. Különösen hosszútávú használat céljából megfontolandó olyan alternatív kortikoszteroidok alkalmazása, melyek metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól, pl. beklometazon.
Dexametazon (szisztémás)	Nem vizsgálták. A dexametazon csökkentheti a darunavir plazmakoncentrációját. (CYP3A indukció)	A szisztémás dexametazont óvatosan kell alkalmazni a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val.

ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Boszentán	Nem vizsgálták. A boszentán és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása növelheti a boszentán plazmakoncentrációját. A boszentán várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A PREZISTA/alacsony dóziséjú ritonavir kombinációval történő együttes adásakor a beteg boszentán-tolerabilitását monitorozni kell. A kobicisztáttal együtt alkalmazott PREZISTA és boszentán együttes adása nem javasolt.
HEPATITIS C-VIRUS (HCV) KÖZVETLENÜL HATÓ VIRUSELLENES SZEREK		
<i>NS3-4A proteázgátlók</i>		
Elbasvir/grazoprevir	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA növelheti a a grazoprevir expozícióját. (CYP3A és OATP1B gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása elbasvir/grazoprevirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Glekaprevir/pibrentaszvir	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA fokozhatja a glekaprevir- és a pibrentaszvir-expozíciót. (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B1/3 gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és a glekaprevir / pibrentaszvir együttes alkalmazása nem javasolt.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. A közönséges orbáncfű várhatóan csökkenti a darunavir vagy farmakológiai hatásfokozói plazmakoncentrációit. (CYP450 indukció)	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA kezeléssel egyidejűleg nem szabad közönséges orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó készítményt alkalmazni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már szed közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítményt, akkor annak szedését le kell állítani, és a vírusszinteket lehetőség szerint ellenőrizni kell. A darunavir (és a ritonavir) expozíció megnövekedhet a közönséges orbáncfű-kezelés leállításakor. Az indukciós hatás a közönséges orbáncfű-kezelés abbahagyása után még legalább 2 hétig fennállhat.
HMG CO-A REDUKTÁZGÁTLÓK		
Lovasztatin Szimvasztatin	Nem vizsgálták. A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja várhatóan jelentősen megemelkedik a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val való együttadáskor. (CYP3A gátlás)	A lovasztatin és a szimvasztatin megemelkedett plazmakoncentrációi myopathiát, beleértve a rhabdomyolysist is, okozhatnak. Ezért a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása ellenjavallt lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin naponta 1 × 10 mg	atorvasztatin AUC ↑ 3-4-szeres atorvasztatin C _{min} ↑ ≈5,5-10-szeres atorvasztatin C _{max} ↑ ≈2-szeres #darunavir/ritonavir atorvasztatin AUC ↑ 290% ^Ω atorvasztatin C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvasztatin C _{min} ND ^Ω ^Ω darunavir/cobicistat 800/150 mg kombinációval	Amennyiben az atorvasztatin és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása javasolt, a kezelést az atorvasztatin naponta 1 × 10 mg-os dóziséjúval ajánlott kezdeni. A klinikai választól függően fokozatosan lehet emelni az atorvasztatin dóziséját.

Pravasztatin egyszeri 40 mg	pravasztatin AUC ↑ 81% [¶] pravasztatin C _{min} NA pravasztatin C _{max} ↑ 63% [¶] az egyének korlátozott hányadában legfeljebb 5-szörös emelkedést váltott ki	Amennyiben indokolt a pravasztatin és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb pravasztatin dózissal kell kezdeni és a dózist titrálni kell a kívánt klinikai hatás eléréséig, a biztonságosság monitorozása mellett.
Rozuvasztatin naponta 1 × 10 mg	rozuvasztatin AUC ↑ 48% ^{¶¶} rozuvasztatin C _{max} ↑ 144% ^{¶¶} ^{¶¶} publikált adatok alapján darunavir/ritonavir kombinációval rozuvasztatin AUC ↑ 93% [§] rozuvasztatin C _{max} ↑ 277% [§] rozuvasztatin C _{min} ND [§] [§] darunavir/kobicisztát 800/150 mg kombinációval	Amennyiben indokolt a rozuvasztatin és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb rozuvasztatin dózissal kell kezdeni és a dózist, a biztonságosság monitorozása mellett, a kívánt klinikai hatás eléréséig emelni kell.
EGYÉB LIPIDSZINTET MÓDOSÍTÓ SZEREK		
Lomitapid	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA várhatóan növeli a lomitapid expozícióját, ha együttesen alkalmazzák. (CYP3A-gátlás)	Az együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Ranitidin naponta 2 × 150 mg	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA a dózis módosítása nélkül alkalmazható H ₂ -receptor antagonistákkal együtt.
IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz Everolimusz	Nem vizsgálták. Ezeknek az immunszuppresszánsoknak az expozíciója növekedni fog, amikor hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg. (CYP3A-gátlás).	Az immunszuppresszív szer terápiás monitorozását el kell végezni, amennyiben egyidejű alkalmazásra kerül sor. Az everolimusz és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása nem javasolt.
INHALÁLT BÉTA AGONISTÁK		
Szalmeterol	Nem vizsgálták. A szalmeterol hatásfokozóval kiegészített darunavirral történő egyidejű alkalmazása növelheti a szalmeterol plazmakoncentrációit.	A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA együttes adása szalmeterollal nem ajánlott. A kombináció növelheti a szalmeterol cardiovascularis mellékhatásainak kockázatát, beleértve a QT-távolság megnyúlását, a palpitációt, illetve a sinus tachycardiát.
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK / OPIOID FÜGGŐSÉG KEZELÉSE		
Metadon egyedi dózis, napi 1 × 55-150 mg-os tartományban	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Ezzel szemben előfordulhat, hogy a PREZISTA/kobicisztát emeli a metadon plazmakoncentrációit (lásd kobicisztát Alkalmazási előírás).	A metadon dózisát nem kell módosítani, ha egyidejű adását kezdik hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val. Azonban a metadon dózis módosítására lehet szükség hosszabb idejű együttadás esetén. Ezért klinikai monitorozás ajánlott, mivel a fenntartó terápiát néhány betegnél esetleg módosítani kell.

Buprenorfin/naloxon naponta 1 × 8/2 mg– 16/4 mg	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbutenorfin AUC ↑ 46% norbutenorfin C _{min} ↑ 71% norbutenorfin C _{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} NA naloxon C _{max} ↔	A norbuprenorfin farmakokinetikai paraméterei emelkedésének klinikai jelentőségét még nem állapították meg. A buprenorfin dózisének módosítására valószínűleg nincs szükség, ha hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják együtt, de az opioid toxicitás jeleinek gondos klinikai monitorozása ajánlott.
Fentanil Oxikodon Tramadol	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA megnövelheti ezeknek a fájdalomcsillapítóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha ezeket a fájdalomcsillapítókat hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val alkalmazzák együtt.
ÖSZTROGÉN ALAPÚ FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Drospirenon Etinilösztadiol (3 mg/0,02 mg naponta egyszer)	drospirenon AUC ↑ 58% [€] drospirenon C _{min} ND [€] drospirenon C _{max} ↑ 15% [€] etinilösztadiol AUC ↓ 30% [€] etinilösztadiol C _{min} ND [€] etinilösztadiol C _{max} ↓ 14% [€] [€] darunavir/kobicisztát kombinációval	PREZISTA és egy drospirenon-tartalmú készítmény együttadása esetén klinikai monitorozás javasolt, a hyperkalaemia lehetősége miatt.
Etinilösztadiol Noretindron naponta 1 × 35 µg/1 mg	etinilösztadiol AUC ↓ 44% ^β etinilösztadiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilösztadiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron C _{min} ↓ 30% ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β darunavir/ritonavir kombinációval	Ösztrogén alapú fogamzásgátlók és hatásfokozóval kiegészített PREZISTA együttadásakor alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátlást kell alkalmazni. Az ösztrogéneket hormonpótló terápiaként alkalmazó betegeknél az ösztrogénhiány jeleinek klinikai megfigyelése szükséges.
OPIÁT-ANTAGONISTÁK		
Naloxegol	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és naloxegol együttadása ellenjavallt.
5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)		
Erectilis dysfunkció kezeléseként: Avanafil Szildenafilil Tadalafil Vardenafil	Egy interakciós vizsgálatban [#] hasonló szisztémás sildenafilil expozíciót figyeltek meg, ha egyszeri 100 mg sildenafililt önmagában vagy ha egyszeri 25 mg sildenafililt PREZISTA/alacsony dóziséú ritonavir kombinációval együtt alkalmaztak.	Az avanafil és a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA kombináció alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erectilis dysfunkció kezeléseként alkalmazott egyéb PDE-5 gátlók hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val történő egyidejű alkalmazásakor óvatosság szükséges. Ha a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val egyidejűleg sildenafilil, vardenafil vagy tadalafil adása szükséges, az ajánlott dózis nem haladhatja meg sildenafililnél az egyszeri 25 mg-ot 48 óránként, a vardenafilnél az egyszeri 2,5 mg-ot 72 óránként, a tadalafilnál pedig az egyszeri 10 mg-ot 72 óránként.

<p>Pulmonális artériás hipertónia kezeléseként: Szildenafil Tadalafil</p>	<p>Nem vizsgálták. A pulmonális artériás hipertónia kezelésként alkalmazott szildelafil vagy tadelafil egyidejű alkalmazása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val növelheti a szildelafil és tadelafil plazmakoncentrációit. (CYP3A-gátlás)</p>	<p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val egyidejűleg, a pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmazott szildelafil biztonságos és hatásos dózisát nem határozták meg. A sildenafill összefüggő mellékhatások (beleértve: látászavar, hypotensio, elhúzódó erectio, ájulás) lehetősége emelkedett. Ezért a pulmonális artériás hipertónia kezelésként alkalmazott szildelafil egyidejű adása hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val ellenjavallt. (lásd 4.3 pont). A pulmonális artériás hipertónia kezelésként alkalmazott tadalafil egyidejű adása a hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val nem javasolt.</p>
PROTONPUMPA GÁTLÓK		
<p>Omeprazol naponta 1 × 20 mg</p>	<p>#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p>	<p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA a dózis módosítása nélkül alkalmazható protonpumpa gátlókkal együtt.</p>
SZEDATÍVUMOK/HYPNOTICUMOK		
<p>Buszpirom Klorazepát Diazepám Esztazolám Flurazepám Midazolám (parenterálisan adott) Zolpidem</p> <p>Midazolám (<i>per os</i> adott) Triazolám</p>	<p>Nem vizsgálták. A szedatívumok/hypnoticumok nagymértékben a CYP3A metabolizálja. A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA egyidejű alkalmazása nagymértékben növelheti ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációját.</p> <p>Ha a parenterális midazolámot hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg, az nagymértékben növelheti ennek a benzodiazepinnek a koncentrációját. A parenterális midazolám és egyéb proteáz-inhibitorok egyidejű alkalmazásából származó adatok a midazolám plazmaszintjének esetleg 3-4-szeres növekedésére utalnak.</p>	<p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a szedatívumok/hypnoticumok alacsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő.</p> <p>Ha a parenterális midazolámot hatásfokozóval kiegészített PREZISTA-val adják egyidejűleg, azt intenzív osztályon vagy hasonló, olyan környezetben kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén biztosítható a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő gyógyszeres kezelés. A midazolám dózismódosítása mérlegelendő, különösen akkor, ha több mint egyetlen dózis kerül beadásra.</p> <p>A hatásfokozóval kiegészített PREZISTA triazolámmal vagy <i>per os</i> midazolámmal történő együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
EJACULATIO PRAECOX KEZELÉSE		
<p>Dapoxetine</p>	<p>Nem vizsgálták.</p>	<p>Hatásfokozóval kiegészített PREZISTA és dapoxetine együttes adása ellenjavallt.</p>

UROLÓGIAI GYÓGYSZEREK		
Fezoterodin Szolifenacin	Nem vizsgálták.	Kellő körütekintéssel adható. A fezoterodin vagy szolifenacin mellékhatásainak monitorozása. A fezoterodin vagy szolifenacin dózisának csökkentésére lehet szükség.

Vizsgálatokat végeztek a darunavir javasolt dózisánál alacsonyabb dózissal vagy különböző adagolási kezelési rendekkel (lásd 4.2 pont Adagolás).

† A PREZISTA és 100 mg ritonavir kombináció más HIV proteáz-inhibitorokkal (pl. [fosz]amprenavir és tipranavir) való együttadásának hatásosságát és biztonságosságát HIV-betegeken nem állapították meg. A jelenlegi kezelési irányelvek szerint proteáz-inhibitorokkal történő kettős kezelés általában nem ajánlott.

* Vizsgálatot végeztek napi egyszeri 300 mg tenofovir dizoproxil fumaráttal

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabályként, amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról dönt terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére, következményesen csökkentve a HIV-fertőzés vertikális transzmissziójának kockázatát újszülöttbe, figyelembe kell venni mind az állatkísérletekből származó adatokat, mind a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat.

Terhes nőknél nem végeztek darunavirrel a terhesség kimenetelére vonatkozó, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A PREZISTA vagy alacsony dózisú ritonavir kombináció terhesség idején csak akkor alkalmazható, ha a potenciális előny meghaladja a potenciális kockázatot.

A terhesség alatti 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 5.2 pont), ami a terápiás sikertelenség fokozott kockázatával és a HIV gyermekekre történő átvitelének fokozott kockázatával járhat. Ezért a PREZISTA/kobicisztát-kezelést nem szabad elkezdni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell áttérni azoknál a nőknél, akik a PREZISTA/kobicisztát-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a darunavir kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Patkányokon végzett kísérletek kimutatták a darunavir anyatejbe történő kiválasztódását, és nagy dózisok (1000 mg/kg/nap) alkalmazása az utódban toxicitást eredményezett.

A PREZISTA-kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt nem szabad szoptatniuk.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nincsenek humán adatok a darunavir fertilitásra kifejtett hatására vonatkozóan. A darunavir-kezelés patkányokon nem hatott sem a pázásra, sem a fertilitásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A PREZISTA kobicisztáttal vagy ritonavirrel kombinációban nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban néhány betegen szédülést jelentettek a PREZISTA és kobicisztát vagy alacsony dózisú ritonavir kombinációt tartalmazó kezelések során, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességének megítélésakor (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai fejlesztési program során (N = 2613, előzőleg már kezelt beteg, akiknél a terápiát naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavir adásával kezdték) a betegek 51,3%-a tapasztalt legalább egy mellékhatást. A betegek teljes átlagos kezelési időtartama 95,3 hét volt. A klinikai vizsgálatok során jelentett és a spontán jelentések alapján a leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, hányinger, bőrkiütés, fejfájás és hányinger voltak. A leggyakoribb súlyos reakciók az akut veseelégtelenség, myocardialis infarctus, immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma, thrombocytopenia, osteonecrosis, hasmenés, hepatitis és láz voltak.

A 96-hetes elemzés alapján a korábban kezelésben még nem részesült betegeknél a napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavir biztonságossági profilja hasonló volt a naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavirt kapó, előzőleg már kezelt betegeknél észlelthez, kivéve a hányingert, melyet gyakrabban figyeltek meg a kezelésben még nem részesült betegeknél. A hányinger enyhe formában jelentkezett. A napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavir-kezelést átlagosan 162,5 hétig kapó, korábban kezelésben nem részesült betegek adatainak 192-hetes elemzésekor nem azonosítottak új biztonságossági tényezőt.

A darunavirral/kobicisztáttal végzett III .fázisú GS-US-216-130 klinikai vizsgálatban (N = 313, korábban még nem kezelt és korábban már kezelt vizsgálati alany) a betegek 66,5%-a észlelt legalább egy mellékhatást. A kezelés átlagos időtartama 58,4 hét volt. A leggyakoribb, jelentett mellékhatás a hasmenés (28%), a hányinger (23%) és a bőrkiütés volt (16%). Súlyos mellékhatások a diabetes mellitus, (gyógyszer) túlérzékenység, immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma, bőrkiütés és hányás.

A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

A mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategória szerint csoportosítva vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A darunavir/ritonavir mellett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások

MedDRA szervrendszer Gyakorisági kategóriák	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>	
nem gyakori	herpes simplex
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	thrombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia
ritka	emelkedett eozinofilszám
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma, (gyógyszer)túlérzékenység
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypothyreosis, pajzsmirigy stimuláló hormon emelkedett vérszintje
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia

nem gyakori	köszvény, anorexia, étvágycsökkenés, testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, hyperglykaemia, inzulin rezisztencia, nagy sűrűségű lipoprotein csökkenése, étvágyfokozódás, polydipsia, emelkedett szérum laktát dehidrogenáz
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	álmatlanság
nem gyakori	depresszió, dezorientáció, szorongás, alvászavar, szokatlan álmok, rémálom, csökkent libido,
ritka	zavart tudatállapot, hangulatváltozás, nyugtalanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	fejfájás, perifériás neuropathia, szédülés
nem gyakori	letargia, paraesthesia, hypaesthesia, dysgeusia, figyelemzavar, memóriazavar, aluszékonyosság
ritka	ájulás, görcsroham, ageusia, alvási fázis ritmusának zavara
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
nem gyakori	conjunctiva hyperaemia, száraz szem
ritka	látászavar
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	vertigo
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
nem gyakori	myocardialis infarctus, angina pectoris, QT-távolság megnyúlás az EKG-n, tachycardia
ritka	akut myocardialis infarctus, sinus bradycardia, palpitáció
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypertensio, kipirulás
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	dyspnoe, köhögés, orrvérzés, torok irritáció
ritka	rhinorrhoea
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés
gyakori	hányás, hányinger, hasi fájdalom, emelkedett szérum amiláz, dyspepsia, haspuffadás, flatulencia
nem gyakori	pancreatitis, gastritis, gastrooesophagilis reflux betegség, stomatitis aphtosa, émelygés, szájszárazság, hasi diszkomfortérzés, székrekedés, emelkedett szérum lipáz, bőfögés, orális dysaesthesia
ritka	stomatitis, vérhányás, ajakgyulladás, ajakszárazság, lepedékes nyelv
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett alanin aminotranszferáz-szint

nem gyakori	hepatitis, cytolyticus hepatitis, steatosis hepatis, hepatomegalia, emelkedett transzamináz, emelkedett aszpartát aminotranszferáz, emelkedett szérum bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	
gyakori	bőrkiütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythematosus és viszkető bőrkiütést is), pruritus
nem gyakori	angioödéma, generalizált bőrkiütés, allergiás dermatitis, urticaria, ekcéma, erythema, hyperhydrosis, éjszakai izzadás, alopecia, akne, száraz bőr, köröm elszíneződés
ritka	DRESS, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme, dermatitis, seborrhoeás dermatitis, bőrlézió, xeroderma
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis, akut, generalizált exanthemás pustulosis
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	myalgia, osteonecrosis, izomgörcsök, izomgyengeség, arthralgia, végtagfájdalom, osteoporosis, emelkedett szérum kreatinin foszfokináz
ritka	musculoskeletalis merevség, arthritis, ízületi merevség
<i>Vese és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, nephrolithiasis, emelkedett szérum kreatinin, proteinuria, bilirubinuria, dysuria, nocturia, pollakisuria
ritka	csökkent kreatinin clearance
ritka	kristály nephropathia [§]
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	asthenia, fáradtság
nem gyakori	pyrexia, mellkasi fájdalom, perifériás ödéma, rossz közérzet, forróságérzet, irritabilitás, fájdalom
ritka	hidegrázás, különös érzés, xerosis

[§] a forgalombahozatalt követően azonosított mellékhatás. Az alkalmazási előírásra vonatkozó irányelv szerint (2. revízió, 2009. szeptember) ennek a mellékhatásnak a forgalombahozatalt követő gyakoriságát a „3-as szabály” alapján határozták meg.

A darunavir/kobicisztát mellett megfigyelt mellékhatások felnőttek esetében

MedDRA szervrendszer Gyakorisági kategóriák	Mellékhatás
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	(gyógyszer)túlérzékenység
nem gyakori	immun-rekonstitúciós gyulladásoos szindróma
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	szokatlan álmok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés, hányinger
gyakori	hányás, hasi fájdalom, haspuffadás, dyspepsia, flatulencia, emelkedett hasnyálmirigy enzimek
nem gyakori	akut pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett májenzimek
nem gyakori	hepatitis*, cytolyticus hepatitis*
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	
nagyon gyakori	bőrkiütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythemosus viszkető bőrkiütést, generalizált bőrkiütést és allergiás dermatitist)
gyakori	angioödéma, pruritus, urticaria
ritka	gyógyszer okozta reakció eosinophylíával és szisztémás tünetekkel*, Stevens-Johnson-szindróma*
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis*, akut generalizált exanthemás pustulosis*
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
gyakori	myalgia
nem gyakori	osteonecrosis*
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
ritka	kristály nephropathia*§
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	gynaecomastia*
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	fáradtság
nem gyakori	asthenia
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
gyakori	emelkedett szérumkreatinin-szint

* ezeket a mellékhatásokat nem klinikai vizsgálatok során, darunavir/kobicisztáttal összefüggésben jelentették, hanem darunavir/ritonavir-kezeléssel összefüggésben jelezték és előfordulásuk darunavir/kobicisztáttal összefüggésben is várható

§ a forgalombahozatalt követően azonosított mellékhatás. Az alkalmazási előírásra vonatkozó irányelv szerint (2. revízió, 2009. szeptember) ennek a mellékhatásnak a forgalombahozatalt követő gyakoriságát a „3-as szabály” alapján határozták meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés

A klinikai vizsgálatok során a bőrkiütés leginkább enyhe-közepes formában jelentkezett, gyakran a kezelés első négy hetében, és az adagolást folytatva elmúlt. Súlyos bőrreakció esetén lásd a figyelmeztetést a 4.4 pontban. Egy, a naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinált napi egyszeri 800 mg darunavirt értékelő egykaros vizsgálatban a betegek 2,2%-a hagyta abba a kezelést bőrkiütés miatt.

A korábban kezelésben részesült betegeknél alkalmazott raltegravir klinikai fejlesztési programja alatt a bőrkiütést, függetlenül a kiváltó októl, a PREZISTA/ritonavir + raltegravir kezelésekkkel összefüggésben gyakrabban figyelték meg mint azokkal a kezelésekkkel, amelyek PREZISTA/ritonavir-t raltegravir nélkül vagy raltegravirt PREZISTA/ritonavir nélkül tartalmaztak. A vizsgáló által gyógyszerrel összefüggőnek minősített bőrkiütés azonos arányban fordult elő. A bőrkiütés expozíció arányos előfordulása (minden kiváltó ok) 100-betegévenként (patient-years; PYR) 10,9, 4,2 és 3,8 volt, a gyógyszerrel összefüggő előfordulás 100-betegévenként 2,4, 1,1 és 2,3 volt. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt bőrkiütések súlyossága enyhétől a közepes súlyossági fokig terjedt és nem eredményezte a kezelés megszakítását (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Vázizomrendszeri rendellenességek

Emelkedett CPK aktivitást, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek proteáz-inhibitorok alkalmazásakor, különösen NRTI-kel való kombináció esetén.

Osteonecrosis eseteit jelentették, főként az általánosan elfogadott kockázati tényezőkkel rendelkező betegeken, előrehaladott HIV-betegség vagy tartós kombinációs antiretrovirális terápia (CART) esetén. Gyakorisága ismeretlen (lásd 4.4 pont).

Immun-rekonstitúciós gyulladásoz szindróma

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegeken az antiretrovirális kombinációs terápia (CART) megkezdésekor gyulladásoz reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Vérzés hemofiliás betegeknél

Antiretrovirális proteáz-inhibitorokkal kezelt hemofiliás betegeknél fokozott spontán vérzésekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A ritonavirral együtt adott PREZISTA biztonságosságának értékelése gyermekeken három II. fázisú vizsgálatból származó biztonságossági adatok 48-hetes elemzésén alapul. Az alábbi betegpopulációkat értékelték (lásd 5.1 pont):

- 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, 6 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 20 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekbeteget, aki naponta kétszer PREZISTA tablettát kapott alacsony dózisú ritonavirral és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 21 antiretrovirális kezelésben már részesült, 3 –< 6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig (16 részvevő 15 kg-tól < 20 kg-ig) testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekbeteget, aki naponta kétszer

PREZISTA belsőleges szuszpenziót kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.

- 12, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, 12 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekbeteget, aki naponta egyszer PREZISTA tablettát kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 5.1 pont).

Ezeknél a gyermekeknél a biztonságossági profil összességében hasonló volt a felnőtt populációban megfigyelthez.

A kobicisztáttal együtt adott PREZISTA biztonságosságát gyermekgyógyászati betegek körében, 12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőknél értékelték a GS-US-216-0128-vizsgálatban (korábban már kezelt, virológiailag szuppresszált betegek, N = 7). Ennek a serdülő alanyokkal végzett vizsgálatnak a biztonságossági analízise nem azonosított új biztonságossági aggályokat a darunavir és kobicisztát felnőtt alanyoknál ismert biztonságossági profiljához képest.

Egyéb különleges betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy C vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek

Naponta 2 × 600 mg PREZISTA és 100 mg ritonavir kombinációs kezelésben részesülő 1968, előzőleg már kezelt beteg közül 236 beteg szenvedett hepatitis B vagy C vírus okozta társfertőzésben. A társfertőzésben szenvedő betegeknél nagyobb valószínűséggel észleltek magasabb kiindulási és a kezelés által kiváltott hepatikus transzamináz emelkedést, mint azoknál, akiknek nem volt krónikus vírushepatitisük (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A PREZISTA és kobicisztát vagy alacsony dózisú ritonavir kombináció akut túlادagolására vonatkozóan kevés a humán tapasztalat. Egészséges önkénteseknek önmagában egyszeri maximálisan 3200 mg darunavirt tartalmazó belsőleges oldatot, illetve ritonavirrel kombinálva, maximálisan 1600 mg darunavirt tartalmazó tablettát adagolva nem tapasztaltak mellékhatásra utaló tüneteket.

A PREZISTA túlادagolásnak nincs specifikus antidotuma. A PREZISTA túlادagolás kezelése az általános szupportív terápiát jelenti, beleértve a vitális jelek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a darunavir nagymértékben kötődik a fehérjéhez, ezért nem valószínű, hogy a dialízis hasznos lehet a hatóanyag jelentős mértékű eltávolítására.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek proteáz-inhibitorok, ATC-kód: J05AE10

Hatásmechanizmus

A darunavir a HIV-1 proteáz enzim dimerizációjának és katalitikus aktivitásának inhibitora ($4,5 \times 10^{-12}$ M K_D -érték). Szelektíven gátolja a HIV által kódolt Gag-Pol poliproteinek hasadását a vírus által fertőzött sejtekben, ezáltal kivédi az érett, fertőzőképes vírus partikulumok képződését.

In vitro antivirális aktivitás

A darunavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok, valamint a laboratóriumi HIV-2 törzsek ellen fejti ki hatását az akut fertőzött T-sejt vonalakban, az emberi perifériás vér mononukleáris sejtjeiben és az emberi monocitákban/makrofágokban a medián EC₅₀-érték 1,2-8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml) közötti tartományban. A darunavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 M-csoport széles sávjában (A, B, C, D, E, F, G) és az O-csoport elsődleges izolátumaival szemben 0,1-4,3 nM érték között változó EC₅₀-értékkel.

Ezek az EC₅₀ koncentrációértékek jóval az 50%-os celluláris toxicitási koncentráció értéke, a 87-100 µM tartomány alatt vannak.

Rezisztencia

A vad típusú HIV-1 törzs darunavir-rezisztens vírusainak *in vitro* szelekciója hosszú időt (>3 évet) vett igénybe. A kiszelektálódott vírusok a darunavir 400 nM-t meghaladó koncentrációja mellett növekedésre képtelenek voltak. Az ilyen körülmények között kiszelektálódott és darunavirral szemben csökkent érzékenységet (23-50-szeres) mutató vírusok a proteáz génben 2-4 aminosav szubsztitúciót tartalmaztak. A kiválasztott kísérletben az újonnan felbukkanó vírusok darunavirral szembeni csökkent érzékenységét nem magyarázhatja ezeknek a proteáz mutációknak a megjelenése.

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek klinikai vizsgálati adatai (*TITAN*-vizsgálat és *POWER* 1-, 2- és 3-, valamint a *DUET* 1- és 2-vizsgálatok összesített analízise) azt mutatták, hogy a *PREZISTA* és az alacsony dózisu ritonavir együtadására adott virológiai válasz csökkent, ha a kiinduláskor 3 vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (Resistance-Associated Mutation - RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V és L89V) volt jelen, vagy ha ezek a mutációk a kezelés alatt alakultak ki.

A kiindulási darunavir EC₅₀-értékben bekövetkező növekedés (FC) a virológiai válasz csökkenésével társult. Egy alacsonyabb, 10 –szeres és egy magasabb, 40 -szeres klinikai határértéket azonosítottak. Az FC ≤ 10 kiindulási értékű izolátumok érzékenyek, a > 10 -40 értékűek csökkent érzékenységűek, míg > 40 értékűek rezisztensek (lásd Klinikai eredmények).

Naponta kétszer 600/100 mg *PREZISTA*/ritonavirt kapó, a rebound miatt virológiai elégtelenséggel reagáló betegekből izolált vírusok közül azok, amelyek a kezelés elkezdésekor érzékenyek voltak a tipranavirra, az esetek túlnyomó többségében a kezelés után is érzékenyek maradtak a tipranavirral szemben.

Rezisztens HIV-vírus kifejlődésének legalacsonyabb arányát a kezelésben még nem részesült olyan betegeknél figyelték meg, akiket más antiretrovirális szerekkel kombinációban először kezelték darunavirral.

Az alábbi táblázat az *ARTEMIS*, *ODIN* és *TITAN* vizsgálatokban a virológiai kudarc végpontban mutatja be a HIV-1 proteáz mutációk kifejlődését és a proteáz-inhibitorokkal szembeni érzékenység elvesztését.

	ARTEMIS 192. hét	ODIN 48. hét		TITAN 48. hét
	PREZISTA/ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 343	PREZISTA/ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 294	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg N = 296	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg N = 298
Elégtelen virológiai válaszreakció össz- száma ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
rezisztensek (rebounders)	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)

szuppressziót soha el nem érő betegek	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont genotípusok, kifejlődő mutációk ^b a végponton, n/N				
elsődleges (fő) PI mutációk	0/43	1/60	0/42	6/28
PI rezisztenciához kapcsolódó mutációk	4/43	7/60	4/42	10/28
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont fenotípusok, PI érzékenység elvesztése a végponton összehasonlítva a kiindulási értékkel, n/N				
PI (proteáz-inhibitor)				
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
szakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR (time to loss of virologic response: a virológiai válasz elvesztéséhez eltelt idő) non-VF (non-virologic failure: nem virológiai kudarc) ellenőrzött algoritmus, a HIV-1 RNS kevesebb mint 50 kópia/ml alapján, kivéve TITAN (HIV-1 RNS kevesebb mint 400 kópia/ml)

^b IAS-USA (International AIDS Society-USA: Nemzetközi AIDS Társaság Amerikai Egyesült Államok) listák

A kialakuló rezisztens HIV-1-vírus alacsony arányát észlelték a retrovírus-ellenes kezelést korábban nem kapott olyan betegeknél, akiket először kezeltek naponta egyszer darunavirral/kobicisztáttal, egyéb retrovírus-ellenes kezeléssel kombinálva, és a korábban retrovírus-ellenes kezelést kapott olyan betegeknél, akiknek nem voltak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációik, és darunavirt/kobicisztátot kaptak, egyéb retrovírus-ellenes kezeléssel kombinálva. Az alábbi táblázat a HIV-1 proteáz mutációk és proteáz-inhibitor elleni rezisztencia kialakulását mutatja a virológiai sikertelenség esetén, a GS-US-216-130-vizsgálat végpontjában.

GS-US-216-130 48. hét		
	Korábban még nem kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer N = 295	Korábban már kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer N = 18
A virológiai sikertelenséget mutató vizsgálati alanyok száma ^a és mutációk kialakulásához vezető genotípus adatok ^b a végpontban, n/N		
Elsődleges (major) proteáz-inhibitor mutációk	0/8	1/7
Proteáz-inhibitor rezisztenciával összefüggő mutációk	2/8	1/7
A virológiai sikertelenséget mutató vizsgálati alanyok száma ^a és a végponton proteáz-inhibitor rezisztenciát mutató fenotípus adatok ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
szakinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- ^a A virológiai sikertelenség meghatározása: soha nem szuppresszált: igazolt HIV-1 RNS < 1 log₁₀ csökkenés a vizsgálat megkezdésétől, és ≥50 kópia/ml a 8. héten; rebound: HIV-1 RNS < 50 kópia/ml amit igazolt HIV-1 RNS ≥ 400 kópia/ml vagy igazolt > 1 log₁₀ HIV-1 RNS emelkedés követ a nadir után; az utolsó kontrollvizsgálat idején a kezelés abbahagyásakor a HIV-1 RNS ≥ 400 kópia/ml.
- ^b IAS-USA listák
- ^c A GS-US216-130-vizsgálatban a kiindulási fenotípus nem állt rendelkezésre

Kereszt-rezisztencia

A darunavir FC 10 –nél kevesebb volt a 3309 amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir és/vagy tipranavir iránt rezisztens klinikai izolátumok 90%-ában, arra utalva, hogy a legtöbb PI iránt rezisztens vírus érzékeny maradt darunavirral szemben.

Az ARTEMIS-vizsgálat elégtelen virológiai válaszreakciói esetén más PI-kel szembeni kereszt-rezisztenciát nem figyeltek meg.

A GS-US-216-130-vizsgálat elégtelen virológiai válaszreakciói esetén más HIV proteáz-inhibitorokkal szembeni kereszt-rezisztenciát nem figyeltek meg.

Klinikai eredmények

A kobicisztát darunavirra gyakorolt farmakokinetikai hatásfokozó hatását egy egészséges alanyokon végzett I. fázisú vizsgálatban értékelték, amelyben naponta egyszer 800 mg darunavirt adtak vagy 150 mg kobicisztáttal vagy 100 mg ritonavirral. A kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak azzal, mint amikor ritonavirt adtak hatásfokozóként. A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Felnőtt betegek

A naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal együtt adott napi egyszeri 800 mg darunavir hatásossága a korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapott és korábban retrovírus-ellenes kezelést kapott betegeknél

A GS-US-216-130 egy egykaros, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat, ami a kobicisztáttal adott darunavir farmakokinetikai tulajdonságait, biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát értékeli 313, HIV-1-fertőzött felnőtt betegnél (295, korábban még nem kezelt és 18, korábban már kezelt). Ezek a betegek naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal kombinált, napi egyszeri 800 mg darunavirt kaptak a vizsgálatot végző által kiválasztott háttérkezelés mellett, ami 2, aktív nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorból állt.

Az ebben a vizsgálatban való részvételre alkalmas, HIV-1-fertőzött betegeknél genotípus-szűrés történt, ami nem mutatott darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat és a plazma HIV-1 RNS ≥ 1000 kópia/ml volt. Az alábbi táblázat a GS-US-216-130-vizsgálatból származó hatásossági adatok 48 hetes analízisét mutatja:

	GS-US-216-130		
	Korábban még nem kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 295	Korábban már kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 18	Minden vizsgálati alany darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 313
<i>Kimenetel a 48. héten</i>			
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
átlagos HIV-1 RNS log változás a kiindulási értékhez képest (log ₁₀ kópia/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	+174	+102	+170

- ^a TLOVR algoritmus szerinti imputáció
^b az utolsó észlelt adat alapján végzett imputáció

Naponta egyszeri 800 mg PREZISTA és napi egyszeri 100 mg ritonavir kombináció hatásossága antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeken

A naponta egyszer adott 800/100 mg PREZISTA/ritonavir hatásosságának bizonyítéka a randomizált, kontrollós, nyílt, III. fázisú, antiretrovirális kezelésben még nem részesült HIV-1 fertőzött betegek körében végzett ARTEMIS-vizsgálat 192. heti adatainak analízisein alapul, összehasonlítva a naponta egyszer adott 800/100 mg PREZISTA/ritonavir és napi 800/200 mg lopinavir/ritonavir (napi kétszeri vagy napi egyszeri sémában adva) kombinációval. Mindkét karon napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátból és napi egyszeri 200 mg emtricitabinból álló, fix háttérkezelést alkalmaztak.

Az alábbi táblázat az ARTEMIS-vizsgálat 48. és 96. heti analíziseinek hatásossági adatait mutatja:

ARTEMIS						
Eredmények	48. hét ^a			96. hét ^b		
	PREZISTA/ ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 343	Lopinavir/ ritonavir napi 800/200 mg N = 346	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI- je)	PREZISTA/ ritonavir naponta 1 × 800/100 mg N = 343	Lopinavir/ ritonavir napi 800/200 mg N = 346	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI- je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/mlc Összes beteg	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
Kiindulási HIV-RNS érték < 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
Kiindulási HIV-RNS érték ≥ 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
Kiindulási CD4+ sejtszám < 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
Kiindulási CD4+ sejtszám ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
CD4+ sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (× 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

- ^a 48. heti analíziseken alapuló adatok
^b 96. heti analíziseken alapuló adatok
^c Input a TLOVR algoritmusnak megfelelően
^d A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján
^e A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, 0 változással számították be.

A PREZISTA/ritonavir-kezelésre adott virológiai válasz nem rosszabb voltát (non-inferiority) – melyet <50 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű betegek arányaként definiáltak - mind a kezelni szándékozott (intent-to-treat), mind a protokoll szerinti (on protocol) csoportokban igazolták (előre meghatározott 12%-os, non-inferioritási határértéken) a 48. heti analízisben. Ezeket az eredményeket megerősítették az ARTEMIS-vizsgálat 96 hetes kezelési adatainak analízisei. Ezek az eredmények fennmaradtak a 192. kezelési hétig az ARTEMIS vizsgálatban.

Naponta egyszer adott 800 mg PREZISTA és napi egyszeri 100 mg ritonavir kombináció hatásossága antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken

Az **ODIN** egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálat, melyben a napi egyszeri adagolású 800/100 mg PREZISTA/ritonavirt hasonlítják össze a napi kétszeri adagolású 600/100 mg PREZISTA/ritonavirrel antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 vírussal fertőzött betegeken, akiket genotípus rezisztencia vizsgálattal szűrtek, és nem mutattak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat (pl. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) és HIV-1

RNS > 1000 kópia/ml-t szűrtek. A hatásossági elemzés a 48 hetes kezelés alapján történt (lásd alábbi táblázat). Mindkét karon optimalizált háttér-kezelést alkalmaztak, ami kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) tartalmazott.

ODIN			
Eredmények	PREZISTA/ritonavir naponta 1 × 800/100 mg + OBR N = 294	PREZISTA/ritonavir naponta 2 × 600/100 mg + OBR N = 296	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
HIV-1 RNS (kópia/ml) kiindulási érték < 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)
CD4+sejtszám kiindulási értéke (× 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 törzssel			
Típus B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Típus AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Típus C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Egyéb ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
átlagos CD4+sejtszám változása a kiindulási értékhez képest (× 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a inputálás a TLOVR algoritmusnak megfelelően

^b a %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^c törzsek A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF és CRF06_CPX

^d az átlagok különbsége

^e LOCF input (Last Observation Carried Forward imputation) (az utolsó megfigyelési adat további bevitele)

A napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavir-kezelésre adott virológiai választ, amit az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szintet elérő betegek százalékában határoztak meg, a 48. héten sem az ITT, sem az OP betegcsoportokban nem találták rosszabbnak (az előre meghatározott 12%-os non-inferioritási határértéken) a napi kétszeri 600/100 mg PREZISTA/ritonavir-kezeléshez képest.

A napi egyszeri 800/100 mg PREZISTA/ritonavirt nem szabad alkalmazni az antiretrovirális kezelésben már részesült, egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutációval rendelkező vagy HIV-1 RNS ≥ 100 000 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű vagy CD4+sejtszám < 100 × 10⁶ sejt/l betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont). Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegekkal kapcsolatban.

Gyermekek és serdülők

Antiretrovirális kezelésben nem részesült, 12 -<18 éves és legalább 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek

A **DIONE** nyílt, II. fázisú klinikai vizsgálat, melyben a PREZISTA farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték kis dózisú retonavirral, 12 olyan, antiretrovirális kezelésben nem részesült, HIV-1 fertőzött gyermek és serdülő esetében, akiknek az életkora 12-<18 év és testtömegük legalább 40 kg volt. Ezek a betegek naponta egyszer PREZISTA/ritonavir 800/100 mg-ot kaptak más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinálva. A virológiai választ a plazma HIV-1 RNS vírusterhelés kiindulási értékhez viszonyított, legalább 1,0 log₁₀ csökkenéseként határozták meg.

DIONE	
Eredmények a 48. héten	PREZISTA/ritonavir N = 12
HIV-1 RNA < 50 kópia/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ százalékos változása a kiindulási értékhez képest ^b	14
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	221
a plazma vírusterhelés $\geq 1,0 \log_{10}$ csökkenése a kiindulási értékhez képest	100%

^a Beszámítás a TLOVR algoritmus szerint.

^b A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, 0 változással számították be.

A nyílt elrendezésű, II/III. fázisú GS-US-216-0128-vizsgálatban a 800 mg darunavir és 150 mg kobicisztát (külön-külön tablettákban adva), valamint legalább 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikai tulajdonságait 7, HIV-1-fertőzött, korábban már kezelt, virológiailag szuppresszált, legalább 40 kg testtömegű serdülőnél értékelték. A betegeket stabil dózisú retrovírus elleni terápiás protokoll szerint kezelték (legalább 3 hónapig), ami 2 NRTI-ral kombinált, ritonavirral adott darunavirból állt. A betegeket ritonavirról naponta egyszer 150 mg kobicisztátra állították át, és folytatták a darunavirt (N = 7) és a 2 NRTI-t.

A virológiai kimenetel a retrovírus-ellenes kezelést már kapott, virológiailag szuppresszált serdülőknél a 48. héten	
GS-US-216-0128	
Kimenetel a 48. héten	Darunavir/kobicisztát + legalább 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml az FDA pillanatkép megközelítő módszere szerint	85,7% (6)
CD4+ százalékos változás mediánértéke a kiindulási értékhez képest ^a	-6,1%
CD4+ sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest ^a	-342 sejt/mm ³

^a Nincs imputáció (megfigyelt adatok).

További klinikai vizsgálati eredményeket az antiretrovirális kezelésben részesült felnőtt, gyermek és serdülő betegekkel kapcsolatosan lásd a PREZISTA 75 mg, 150 mg vagy 600 mg tableta és 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírásaiban.

Terhesség és a szülést követő időszak

Egy háttérkezeléssel kombinált darunavir/ritonavir (naponta kétszer 600/100 mg vagy naponta egyszer 800/100 mg) kezelést egy, a terhességük második és harmadik trimeszterében, valamint a szülést követő időszakban lévő, 36 terhes nővel végzett klinikai vizsgálatban értékelték (18 fő mindegyik karon). A virológiai válasz a vizsgálat teljes időtartama alatt mindkét karon megmaradt. Nem fordult elő anyáról gyermekre történő transzmisszió a szülésig retrovírus-ellenes kezeléssel maradó

31 vizsgálati alanytól származó csecsemők esetében. A darunavir/ritonavir HIV-1 fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem volt új, klinikailag jelentős gyógyszerbiztonságossági eredmény (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A darunavir farmakokinetikai tulajdonságait kobicisztáttal vagy ritonavirrel együttadva egészséges, felnőtt önkénteseken, valamint HIV-1 fertőzött betegeken vizsgálták. A darunavir expozíciója magasabb volt a HIV-1 fertőzött betegeken, mint az egészséges személyeken. A HIV-1 fertőzött betegeken az egészséges személyekhez viszonyított magasabb darunavir-expozíció a HIV-1 fertőzött betegekben magasabb α_1 -glikoproteinsav (AAG) szintekkel magyarázható, amely a darunavir magasabb plazma AAG kötődéséhez, és ezáltal magasabb plazmakoncentrációkhoz vezet.

A darunavirt döntően a CYP3A enzim metabolizálja. A kobicisztát és a ritonavir gátolja a CYP3A enzimet, ezáltal jelentősen emeli a darunavir plazmakoncentrációját.

A kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Felszívódás

A darunavir orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik. A darunavir maximális plazmakoncentrációját kis dózisú ritonavir jelenlétében általában 2,5 - 4,0 órán belül éri el. Önmagában adott egyszeri 600 mg darunavir abszolút biohasznosulása kb. 37% volt, és kb. 82%-ra emelkedett napi 2×100 mg ritonavir egyidejű alkalmazásakor. A ritonavir által elért teljes farmakokinetikai hatásfokozódás a darunavir kb. 14-szeres szisztémás expozícióját eredményezte abban az esetben, ha a napi egyszeri 600 mg orális darunavir dózist napi 2×100 mg ritonavirrel kombinálták (lásd 4.4 pont).

Táplálék nélkül bevéve, a darunavir relatív biohasznosulása kobicisztát vagy kis dózisú ritonavir jelenlétében alacsonyabb volt, mint táplálékkal együtt alkalmazva. Ezért a PREZISTA tablettát kobicisztáttal vagy ritonavirrel és táplálékkal együtt kell bevenni. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir expozíciót.

Eloszlás

A darunavir kb. 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A darunavir elsősorban a plazma α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik.

Intravénás alkalmazást követően az önmagában alkalmazott darunavir megoszlási térfogata $88,1 \pm 59,0$ l (átlag \pm SD) volt, míg naponta 2-szer 100 mg ritonavir jelenlétében $131 \pm 49,9$ l (átlag \pm SD) értékre emelkedett.

Biotranszformáció

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a darunavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. A darunavirt nagymértékben metabolizálja a máj CYP enzimrendszere, és csaknem kizárólag a CYP3A4 izoenzim. A ^{14}C -gyel jelzett darunavirrel egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokban egyszeri 400/100 mg darunavir/ritonavir dózis beadását követően a plazmában mért radioaktivitás döntő része az alapvegyületből származott. A darunavirnek legalább 3 oxidatív metabolitját azonosították emberben. Valamennyi a tizedénél kevesebb aktivitással rendelkezett, mint a darunavir a vad típusú HIV ellen.

Elimináció

400/100 mg ^{14}C -darunavir/ritonavir dózis beadása után, a bevitt ^{14}C -darunavir dózisonak kb. 79,5%-a a székletből és 13,9%-a a vizeletből volt visszanyerhető. A változatlan darunavir a bejuttatott dózis sorrendben kb. 41,2%-át illetve 7,7%-át tette ki a székletben, illetve a vizeletben. A darunavir terminális eliminációs felezési ideje ritonavirrel történő együttadás esetén kb. 15 óra. Az önmagában adott darunavir (150 mg) intravénás clearance-értéke 32,8 l/h, míg alacsony ritonavir dózis jelenlétében 5,9 l/h.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 74, már kezelésben részesült 6 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülőknél azt mutatta, hogy a naponta kétszer alkalmazott PREZISTA/ritonavir testtömegalapú dózisok a naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kombinációt kapó felnőttekhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A naponta kétszer alkalmazott ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 14, már kezelésben részesült 3 –<6 éves és legalább 15 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű gyermekek és serdülőknél azt mutatta, hogy az alkalmazott testtömegalapú dózisok a naponta kétszer 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kombinációt kapó felnőttekhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A 12 antiretrovirális kezelésben nem részesült, 12–<18 éves és legalább 40 kg testtömegű gyermeknek ritonavirrel kombináltan naponta egyszer adott darunavir farmakokinetikája azt mutatja, hogy a PREZISTA/rtv 800/100 mg naponta egyszeri dózisa olyan darunavir expozíciót eredményez, ami összevethető a naponta egyszeri PREZISTA/rtv 800/100 mg dózist kapó felnőttekével. Ezért ugyanaz a napi dózis alkalmazható a kezelésben már részesült, 12–<18 éves, legalább 40 kg testtömegű, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ok)* nélküli serdülőknél, akiknél a plazma HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml és a CD4+ sejtszám $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l volt (lásd 4.2 pont).

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

A naponta egyszer, ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikai tulajdonságait 10, korábban már kezelt, 3 - <6 éves, legalább 14 - <20 kg-os gyermekgyógyászati betegnél értékelő vizsgálat azt mutatta, hogy a testtömeg alapján történő adagolás a naponta egyszer 800/100 mg PREZISTA/ritonavir dózist kapó felnőtteknél elért darunavir-expozícióhoz hasonló expozíciót eredményezett (lásd 4.2 pont). Emellett a darunavir-expozíció 3 - <18 éves gyermekgyógyászati betegeknél végzett farmakokinetikai modellezése és szimulációja megerősítette a klinikai vizsgálatokban megfigyelt darunavir-expozíciókat, és lehetővé tette a napi egyszeri PREZISTA/ritonavir adagolási rend legalább 15 kg-os testtömegű, olyan gyermekgyógyászati betegeknél történő, testtömegben alapuló meghatározását, akik akár korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapó, akár korábban retrovírus-ellenes kezelést kapó gyermekgyógyászati betegek, és akiknek nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik*, valamint akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejtszám $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l (lásd 4.2 pont).

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

A 150 mg kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott 800 mg darunavir gyermekgyógyászati betegeknél jelentkező farmakokinetikai tulajdonságait 7, 12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőknél vizsgálták a GS-US-216-0128-vizsgálatban. Serdülőknél a geometriai átlag expozíció (AUC_{0-24}) a darunaviréhoz hasonló volt, és a GS-US-216-0130-vizsgálatban 150 mg kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott 800 mg darunavirt kapó felnőtteknél elért expozícióhoz képest a kobicisztát esetén 19%-kal emelkedett. A kobicisztát esetén megfigyelt különbséget nem tekintették klinikailag jelentősnek.

	Felnőttek a GS-US-216-0130-vizsgálatban, 24. hét (Referencia)^a Átlag (%CV) GLSM	Serdülők a GS-US-216-0128-vizsgálatban, 10. nap (Teszt)^b Átlag (%CV) GLSM	GLSM arány (90%-os CI) (Teszt/Referencia)
N	60 ^c	7	
DRV farmakokinetikai paraméter			
AUC _{tau} (h ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} ng/ml	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI farmakokinetikai paraméter			
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 Olyan alanyok 24. heti, intenzív farmakokinetikai adatai, akik 800 mg DRV-t + 150 mg COBI-t kaptak.

^b Olyan alanyok 10. napi, intenzív farmakokinetikai adatai, akik 800 mg DRV-t + 150 mg COBI-t kaptak.

^c N = 59 az AUC_{tau} és a C_{tau} esetén.

^d A GS-US-216-0128-vizsgálatban az AUC_{tau} és a C_{tau} becslése céljából az adagolás előtti koncentrációt (0 óra) használták a 24 órás koncentráció helyettesítőjeként.

^e Sorrendben N = 57 és N = 5 a C_{tau} GLSM esetén a GS-US-216-0130-vizsgálatban és a GS-US-216-0128 vizsgálatban.

Idősek

HIV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise során bebizonyosodott, hogy a darunavir farmakokinetikája nem különbözik számottevően a 18-75 éves betegek és a HIV-fertőzött 65 éves vagy idősebb (n = 12) betegek esetében (lásd 4.4 pont). 65 év feletti betegekre vonatkozóan csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Nem

A populációs farmakokinetikai analízis valamivel magasabb (16,8%-kal) darunavir expozíciót mutatott a HIV-fertőzött nőknél, mint férfiakon. A különbség klinikailag nem jelentős.

Vesekárosodás

¹⁴C-darunavir/ritonavir-kezeléssel végzett tömeg egyensúly vizsgálatok szerint a beadott darunavir dózis kb. 7,7%-a változatlan formában ürül a vizelettel.

Bár a darunavirt nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeken, a populációs farmakokinetikai analízis szerint a darunavir farmakokinetikája nem változott számottevően közepes fokú vesekárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeken (kreatinin-clearance 30-60 ml/min, n = 20) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A darunavir elsősorban a máj útján metabolizálódik és választódik ki. Egy PREZISTA/ritonavir (600/100 mg naponta kétszer) kombináció többszöri adagolásával végzett vizsgálatban bebizonyosodott, hogy a darunavir teljes plazmakoncentrációja enyhe (Child-Pugh A stádium, n = 8) és közepes (Child-Pugh B stádium, n = 8) májkárosodásban szenvedő betegeken hasonló volt, mint egészséges önkéntesekben. A szabad darunavir koncentrációk azonban kb. 55%-kal (Child-Pugh A

stádium), illetve 100%-kal (Child-Pugh B stádium) voltak magasabbak. Ennek az emelkedésnek a klinikai jelentősége nem ismert, ezért a PREZISTA-t óvatosan kell alkalmazni. A súlyos májkárosodás hatását a darunavir farmakokinetikájára eddig nem vizsgálták (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Terhesség és a szülést követő időszak

A retrovírus ellenes kezelési rend részeként szedett, naponta kétszer 600/100 mg darunavir/ritonavir és naponta egyszer 800/100 mg darunavir/ritonavir bevétele utáni össz darunavir- és össz ritonavir-expozíció általánosságban alacsonyabb volt a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban. Ugyanakkor a nem kötött (azaz aktív) darunavir esetén, a nem kötött darunavir frakció szülést követő időszakhoz viszonyított, terhesség alatti növekedése miatt a farmakokinetikai paraméterek kevésbé csökkentek a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban.

Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta kétszer 600/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztérére, a terhesség harmadik trimesztérére, valamint a szülést követő időszak alatt.			
Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztérére (n = 12)^a	A terhesség harmadik trimesztérére (n = 12)	Postpartum (6-12. hét) (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 ^b	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n = 11 az AUC_{12h} esetén

Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztérére, a terhesség harmadik trimesztérére, valamint a szülést követő időszak alatt.			
Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztérére (n = 17)	A terhesség harmadik trimesztérére (n = 15)	Postpartum (6-12. hét) (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 ^a	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

A terhesség második trimesztérére alatt naponta kétszer 600/100 mg darunavir/ritonavir-t kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C_{max} , AUC_{12h} és C_{min} -értékek sorrendben 28%-kal, 26%-kal és 26%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztérére alatt az összes, darunavir C_{max} , AUC_{12h} és C_{min} -értékek sorrendben 18%-kal és 16%-kal alacsonyabbak, illetve 2%-kal magasabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

A terhesség második trimesztérére alatt naponta egyszer 800/100 mg darunavir/ritonavir-t kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 33%-kal, 31%-kal és 30%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztérére alatt az összes, darunavir C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 29%-kal, 32%-kal és 50%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

A terhesség alatti napi egyszeri 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez. A terhesség második trimesztérére alatt darunavir/kobicisztátot kapó nőknél az összes darunavir C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} átlagos, egyéni belüli értékek sorrendben 49%-kal, 56%-kal és 92%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A terhesség harmadik trimesztérére alatt darunavir/kobicisztátot kapó nőknél az összes darunavir C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} átlagos, egyéni belüli értékek sorrendben 37%-kal, 50%-kal és 89%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A nem kötött frakció szintén jelentősen csökkent, beleértve a C_{min} -szintek megközelítőleg 90%-os csökkenését is. Ezeknek az alacsony expozícióknak a fő oka a kobicisztát-expozíció jelentős csökkenése, ami a terhességgel járó enzimindukció következménye (lásd alább).

Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800/150 mg darunavir/kobicisztát alkalmazása után, a terhesség második trimesztere, a terhesség harmadik trimesztere, valamint a szülést követő időszak alatt.			
Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztere (n = 7)	A terhesség harmadik trimesztere (n = 6)	Postpartum (6-12. hét) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

A terhesség alatt a kobicisztát-expozíció alacsonyabb volt, ami potenciálisan a darunavir szuboptimális hatásfokozódásához vezet. A terhesség második trimesztere alatt a kobicisztát C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 50%-kal, 63%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt a kobicisztát C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 27%-kal, 49%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokon végeztek toxicitási vizsgálatokat a terápiás expozíciót elérő, önmagában adott darunavir dózisokkal egereken, patkányokon és kutyákon, valamint ritonavirrel kombinálva patkányokon és kutyákon.

Egereken, patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok során a darunavir-kezelés csak korlátozott hatást okozott. Rágcsálókon a toxicitás azonosított célszerve a vérképzőrendszer, a véralvadási rendszer, valamint a máj és a pajzsmirigy volt. Változó, de limitált mértékű csökkenés mutatkozott a vörösvértest-számmal összefüggő paraméterekben, az aktivált parciális tromboplasztin idő egyidejű emelkedése mellett.

A májban (hepatocytá hypertrophia, vacuolisatio, emelkedett májenzim aktivitás) és a pajzsmirigyben (follicularis hypertrophia) észleltek elváltozásokat. Patkányokban a darunavir ritonavirrel való együttadása az önmagában adott darunavirhoz képest kismértékben fokozta a vörösvértest paraméterekre, a májra és a pajzsmirigyre kifejtett hatást, a hasnyálmirigy-szigetek fibrózisának előfordulási gyakoriságát (csak hím patkányokon). Kutyán sem jelentős toxicitás, sem toxicitási célszerv nem volt azonosítható az ajánlott terápiás dózissal megfelelő expozíció esetén.

Patkányokon végzett vizsgálatban maternális toxicitást tapasztaltak a sárgatestek és az implantátumok számának csökkenése mellett. Egyéb vonatkozásban a darunavir napi 1000 mg/kg-os dózisa és az ajánlott humán terápiás dózis alatti (0,5-szeres AUC) expozíció nem befolyásolta sem a párázást, sem a fertilitást. Azonos dózisszintig nem mutatott teratogenitást patkányokon és nyulakon az önmagában adott darunavir, illetve egereken ritonavirrel kombinálva. Az expozíciós szintek alacsonyabbak voltak, mint az emberben ajánlott terápiás dózis. Patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a darunavir önmagában illetve ritonavirrel együttadva az utódok átmeneti súlycsökkenését okozta elválasztás előtt, és némileg késleltette a szem és fül kinyílását. A darunavir-ritonavir kombináció hatására csökkent a Moro reflexet tanúsító kölykök száma a laktáció 15. napján, és csökkent a túlélés a szoptatási periódus alatt. Ezek a hatások feltehetőleg másodlagosak, amelyek az utódokon a tejjel kiválasztott hatóanyag expozíciójának és/vagy a maternális toxicitásnak tulajdoníthatók. Az elválasztást követő funkciókat nem befolyásolta sem az önmagában, sem a ritonavirrel kombinációban adott darunavir. Darunavirt legfeljebb 23-26 napig kapó fiatal patkányokon emelkedett mortalitást és néhány állatban convulsiókat figyeltek meg. Öt és 11 napos kor között a mg/kg-ban kifejezett hasonló dózisok adása után az expozíció a plazmában, májban és agyban jelentősen magasabb volt mint a felnőtt patkányokban. Életük 23. napját követően az expozíció a felnőtt patkányokéhoz hasonló volt. Az emelkedett expozíciót, valószínűleg legalább részben, a fiatal állatokban a gyógyszert metabolizáló enzimek éretlensége okozta. Kezeléssel összefüggő mortalitásokat fiatal patkányokon nem figyeltek meg 26 napos korban (egyszeri dózisban) adott 1000 mg/kg vagy 23 és 50 napos kor között (ismételten adott) 500 mg/kg darunavir esetén. Az expozíció és a toxicitási profil hasonló volt a felnőtt patkányoknál megfigyelttel.

Az emberi vér-agy gát és a májenzimek kialakulási sebességének bizonytalansága miatt az alacsony dózisú ritonavirrel kombinált PREZISTA-t 3 éves kor alatti gyermekeknek nem szabad adni.

A darunavir karcinogén potenciálját értékelték orális tápszondán keresztül egereknek és patkányoknak történő, legfeljebb 104 hetes adagolást követően. A vizsgálat során 150, 450 és 1000 mg/kg-os napi dózisokat adtak egereknek ill. 50, 150 és 500 mg/kg-os dózisokat patkányoknak. Hepatocellularis adenomák és carcinomák gyakoriságának dóziszfüggő emelkedését figyelték meg mindkét faj hím és nőstény egyedeiben. Hím patkányoknál pajzsmirigy follicularis sejt adenomákat jegyeztek fel. A darunavir adása egérben vagy patkányban nem okozta semmilyen más, jó- vagy rosszindulatú neoplazma előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését. A rágcsálókban megfigyelt hepatocellularis és pajzsmirigy tumorok jelentőségét emberek esetén korlátozottan tekintik. Darunavir ismételt adagolása patkányban a hepatikus mikroszómális enzimek indukcióját és a pajzsmirigyhormon megnövekedett eliminációját okozta, ami a patkányokat predisponálja a pajzsmirigy neoplazmákra, de az embereket nem. A legnagyobb vizsgált dózisokban a darunavir szisztémás expozíciója (az AUC-érték alapján) az embereknél az ajánlott terápiás dózisoknál megfigyelthez képest 0,4 - 0,7-szeres (egérben), ill. 0,7 – 1-szeres (patkányban) volt.

Veseelváltozásokat figyelték meg egérben (nephrosis) és patkányban (krónikus progresszív nephropathia) a humán expozíciónak megfelelő vagy az alatti, 2 éves darunavir expozíciót követően.

Darunavir nem volt mutagén vagy genotoxikus egy *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálat-sorozatban beleértve a bakteriális reverz mutációt (Ames), a kromoszóma-aberrációt humán limfocitákban és az *in vivo* mikronukleusz tesztet egérben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

PREZISTA 400 mg filmtabletta

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszpovidon
Magnézium-sztearát

Tabletta filmbevonat

Poli(vinil alkohol) – részben hidrolizált
Makrogol 3350
Titán-dioxid (E171)
Talkum
Sunset Yellow FCF színezőanyag (E110)

PREZISTA 800 mg filmtabletta

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszpovidon
Magnézium-sztearát
Hipromellóz

Tabletta filmbevonat

Poli(vinil alkohol) – részben hidrolizált
Makrogol 3350
Titán-dioxid (E171)
Talkum

Vörös vas-oxid (172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PREZISTA 400 mg filmdoboz

Átlátszatlan, fehér, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 60 db tablettát tartalmazó 160 ml-es műanyag tartály.

Egy tartályos kiszerelés.

PREZISTA 800 mg filmdoboz

Átlátszatlan, fehér, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 30 db tablettát tartalmazó 75 ml-es műanyag tartály.

Dobozonként egy vagy három tartályos kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

PREZISTA 400 mg filmdoboz

EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg filmdoboz

EU/1/06/380/007 - 30 filmdoboz

EU/1/06/380/008 - 90 filmdoboz (3 × 30)

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. február 12.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

PREZISTA belsőleges szuszpenzió

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

PREZISTA tabletták

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ A BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió
darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg darunavir (etanolát formájában) milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Metil-parahidroxibenzoát-nátriumot (E219) tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió
200 ml-es üveg
A csomag tartalmaz egy 6 ml-es adagoló pipettát 0,2 ml-es beosztásokkal.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt erősen rázza fel az üveget.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható! Kerülni kell a magas hőmérsékletet.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/380/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

prezista 100 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió
darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg darunavir (etanolát formájában) milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Metil-parahidroxibenzoát-nátriumot (E219) tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió
200 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt erősen rázza fel az üveget.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható! Kerülni kell a magas hőmérsékletet.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/380/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ / TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 75 mg filmtabletta
darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

480 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/380/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

prezista 75 mg *(csak a külső csomagoláson)*

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ / TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 150 mg filmtabletta
darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

240 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/380/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pezista 150 mg *(csak a külső csomagoláson)*

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ / TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 400 mg filmtabletta
darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF (E110) színezőanyagot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/380/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pezista 400 mg *(csak a külső csomagoláson)*

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ / TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 600 mg filmtabletta
darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF (E110) színezőanyagot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/380/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pezista 600 mg *(csak a külső csomagoláson)*

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ / TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

PREZISTA 800 mg filmtabletta
darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg darunavir (darunavir-etanolát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
90 db filmtabletta (3 db, egyenként 30 tablettát tartalmazó tartály)
A tartályok egyenként nem hozhatók forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/380/007 - 30 db filmtabletta
EU/1/06/380/008 - 90 db filmtabletta (3 × 30)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pezista 800 mg *(csak a külső csomagoláson)*

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

PREZISTA 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió darunavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA?

A PREZISTA darunavirnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. A PREZISTA egy antiretrovirális (retrovírus ellenes) gyógyszer az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére. A proteáz-gátlók csoportjába tartozik. A PREZISTA csökkenti a HIV mennyiségét az Ön szervezetében. Így javítja az Ön immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

Milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PREZISTA-t HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek, valamint 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek kezelésére alkalmazzák (lásd: **Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?**).

A PREZISTA-t kobicisztáttal vagy alacsony adagú ritonavirrel és más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni, melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt

Ne szedje a PREZISTA-t

- ha **allergiás** a darunavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a kobicisztátra vagy ritonavirre.
- ha Önnek **súlyos májbetegsége** van. Forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan májbetegsége súlyosságát illetően. Néhány további vizsgálatra is szükség lehet.

Tájékoztassa kezelőorvosát **minden** gyógyszerkészítményről, amit használ, beleértve a szájon át, belélegezve, injekciószerűen vagy a bőrön alkalmazott gyógyszereket is.

A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t

Ha ezek közül bármelyiket szedi, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy át kell-e Önt állítani más gyógyszerre.

Gyógyszerek	A gyógyszeres kezelés célja
<i>Avanafil</i>	a merevedési zavar kezelésére
<i>Asztemizol</i> vagy <i>terfenadin</i>	allergiás tünetek kezelésére
<i>Triazolám</i> és <i>orálisan alkalmazott</i> (szájon át bevett) <i>midazolám</i>	az alvás segítésére és/vagy a szorongás enyhítésére
<i>Cizaprid</i>	egyes gyomorbetegségek kezelésére
<i>Kolhicin</i> (ha vese- és/vagy májbetegsége van)	a köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
<i>Lurazidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> vagy <i>szertindol</i>	pszichiátriai problémák kezelésére
<i>Anyarozs</i> (<i>ergot</i>)- <i>alkaloidok</i> , mint <i>ergotamin</i> , <i>Dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> és <i>metilergonovin</i>	migrénes fejfájás kezelésére
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	bizonyos szívbetegségek, pl. szívritmuszavar kezelésére
<i>Lovasztatin</i> , <i>szimvasztatin</i> és <i>lomitapid</i>	a koleszterinszint csökkentésére
<i>Rifampicin</i>	egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis kezelésére
<i>Lopinavir</i> / <i>ritonavir</i> kombinált készítmény	ez a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszer
<i>Elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>	hepatitisz C fertőzés kezelésére
<i>Alfuzozin</i>	prosztata-megnagyobbodás kezelésére
<i>Szildenafil</i>	a kisvérköri (a tüdők érrendszerében kialakult) magas vérnyomás kezelésére
<i>Ticagrelor</i>	ami segít megakadályozni a vérlemezkék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel
<i>Naloxegol</i>	opiát okozta székrekedés kezelésére
<i>Dapoxetin</i>	korai magömlés kezelésére
<i>Domperidon</i>	hányinger és hányás kezelésére

Ne használja együtt a PREZISTA-t közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítményekkel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A PREZISTA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A PREZISTA nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést.

Előfordulhat, hogy a PREZISTA szedése során a HIV-fertőzéssel összefüggő más betegségek alakulhatnak ki. Ezért rendszeres kapcsolatban kell maradnia kezelőorvosával.

A PREZISTA-t szedő embereknél bőrkiütés jelentkezhet. Nem gyakran a kiütés súlyossá vagy esetleg életveszélyessé válhat. Kérjük keresse fel kezelőorvosát, ha bármikor bőrkiütés jelentkezik.

PREZISTA-t és raltegravirt (HIV-fertőzésre) szedő betegeknél gyakrabban fordulhatnak elő bőrkiütések (általában enyhe vagy közepes fokú), mint azoknál a betegeknél, akik csak az egyik gyógyszert szedik.

Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban **májbetegsége** volt, beleértve a hepatitisz B-t vagy C fertőzést. Kezelőorvosa meg fogja állapítani, mennyire súlyos az Ön májbetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **cukorbetegsége** van. A PREZISTA megemelheti a vércukorszintet.
- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók és láz) észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen tünetmentesen lappangó fertőzésekkel szemben.
- Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérzékenysége (hemofiliája)** van. A PREZISTA megnövelheti a vérzés kockázatát.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **allergiás szulfonamid tartalmú készítményekre** (pl. bizonyos fertőzések kezelésére használtak).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vázizom-csontrendszeri problémát** észlel. Néhány betegnél az antiretrovirális kombinációs kezelés hatására oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalását a csontokba jutó vérellátás csökkenése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődését a sok kockázati tényező közül többek között hosszantartó kombinált antiretrovirális terápia, kortikoszteroid használat, alkoholfogyasztás, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, magasabb testtömeg index okozhatják. Az oszteonekrózis jelei izületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észreveszi, forduljon kezelőorvosához.

Idősek

A PREZISTA-t csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA 3 évesnél fiatalabb vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a PREZISTA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszereket **tilos együtt szedni** a PREZISTA-val. Ezek listáját feljebb, „**A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t**” címszó alatt találja.

A legtöbb esetben a PREZISTA-t kombinálni lehet más gyógyszer csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekkel (pl. NRTI [nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, NNRTI [nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, CCR5 gátlószerek és FI [fúzió-gátló] szerek). A PREZISTA-t – kobicisztáttal vagy ritonavirrel együtt adva – nem tesztelték minden proteáz-gátlóval, így más, HIV-ellenes proteáz-gátlóval nem szabad alkalmazni. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes gyógyszert is szed és tartsa be az orvos utasításait arra vonatkozóan, hogy mely gyógyszereket lehet együtt szedni.

A PREZISTA hatását a következő gyógyszerek csökkenthetik. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Fenobarbitál, fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére)
- *Dexametazon* (kortikoszteroid)
- *Efavirenz* (HIV-fertőzés)
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek)
- *Szakinavir* (HIV-fertőzés).

Más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, ha Ön PREZISTA-t szed, ezért kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat végezhet. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (szívbetegségek ellen), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Apixabán, dabigatrán-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozról* (a véralvadás gátlására), mivel terápiás hatásukat vagy a mellékhatásokat megváltoztathatja.
- Ösztrogén alapú hormonális fogamzásgátló szerek és hormonpótló terápia. A PREZISTA csökkentheti a hatásosságukat. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlott.
- *Etinilösztadiol/droszpirenon*. A PREZISTA növelheti a droszpirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (koleszterinszint csökkentésére). Az izomsérülés kockázata megnövekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön számára.
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimusz, szirolimusz* (az immunrendszer legyengítésére), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Kortikoszteroidok, beleértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamkinolont is*. Ezeket a gyógyszereket allergiák, asztma, gyulladáscsökkentő bélbetegségek, gyulladáscsökkentő bőrbetegségek, a szem, az ízületek és izmok gyulladásainak, valamint egyéb gyulladáscsökkentő állapotok kezelésére használják. Ezeket a gyógyszereket általában szájon át, belélegezve, injekcióban vagy a bőrön alkalmazzák. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon* (ópiát-függőség kezelésére használt gyógyszerek)
- *Szalmeterol* (asztma kezelésére használt gyógyszer)
- *Artemeter/lumefantrin* (kombinált gyógyszer malária kezelésére)
- *Dazatinib, everolimusz, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (rákos daganatok kezelésére)
- *Szildenafil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére)
- *Glekaprevir/pibrentaszvir* (hepatítisz C fertőzés kezelésére)
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalom kezelésére)
- *Fezoterodin, szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat fog végezni és más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a PREZISTA terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszereket alkalmazza:

- *Dabigatrán-etexilát, edoxabán, warfarin* (a véralvadás gátlására)
- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak)
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére)
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). Vorikonazol csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen)

- *Szildenafilfil, vardenafil, tadalafil* (merevedési zavar vagy a kisvérkőri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére)
- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (depresszió és szorongás kezelésére)
- *Maravirok* (HIV-fertőzés kezelésére)
- *Metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére)
- *Karbamazepin, klonazepám* (görcsök megelőzésére vagy bizonyos típusú idegi fájdalmak kezelésére)
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére)
- *Boszentán* (a kisvérkőri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére).
- *Buszpiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, injekcióként alkalmazott midazolám, zolpidem* (nyugtatók)
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére)
- *Metformin* (2-es típusú cukorbetegség kezelésére).

Ez **nem** egy teljes gyógyszerlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az **összes** gyógyszert, amit szed!

A PREZISTA egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd a 3. rész „Hogyan kell szedni a PREZISTA-t” pontot.

Terhesség és szoptatás

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes vagy ha terhességet tervez. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t ritonavirrel szedniük, kivéve, ha azt az orvos kifejezetten javasolja. Terhes nőknek nem szabad PREZISTA-t kobicisztáttal szedniük.

A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a nőknek nem szabad szoptatniuk, ha PREZISTA-t kapnak.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, illetve ne vezessen, ha szédül a PREZISTA bevétele után.

A PREZISTA belsőleges szuszpenzió metil-parahidroxibenzoát-nátriumot tartalmaz. Ez a segédanyag allergiás reakciókat okozhat (néha késleltetve).

A PREZISTA nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?

A gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szak személyzet által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a PREZISTA és kobicisztát vagy ritonavir szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

A kezelés elkezdése után a kezelőorvos utasítása nélkül az adagot vagy a gyógyszerformát nem szabad megváltoztatni vagy a kezelést nem szabad abbahagyni.

A 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű, olyan gyermekek adagja akik korábban nem szedtek retrovírus-ellenes gyógyszereket (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

Az orvos a gyermek testtömege és életkora alapján kiszámítja majd a napi egyszeri helyes adagot (lásd az alábbi táblázatot). Ez az adag nem lehet nagyobb, mint a felnőttek esetén javasolt adag, ami naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA, 150 mg kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirral együtt.

Az orvos tájékoztatni fogja Önt, hogy a gyermeknek mennyi PREZISTA belsőleges szuszpenziót és mennyi kobicisztátot (tabletta) vagy ritonavirt (kapszula, tablettát vagy oldat) kell szednie.

Testtömeg	Egy PREZISTA adag	Egy ritonavir ^a adag	Egy kobicisztát adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm (6 milliliter)	100 milligramm (1,2 milliliter)	Ne szedje
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm (6,8 milliliter)	100 milligramm (1,2 milliliter)	Ne szedje
40 kilogramm felett	800 milligramm (8 milliliter)	100 milligramm (1,2 milliliter)	150 milligramm ^b

^a ritonavir belsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

^b a gyermeknek 12 évesnek vagy idősebbnek kell lennie

A gyermeknek a PREZISTA-t minden nap be kell vennie, és mindig 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 mg ritonavirral és étellel együtt. A PREZISTA kobicisztát vagy ritonavir és étel nélkül nem hat megfelelően. A PREZISTA és vagy a kobicisztát vagy a ritonavir bevétele előtti 30 percben a gyermeknek egy főétkezést vagy néhány falatot kell ennie. Bármilyen étellel bevehető.

Gyermekeének kezelőorvosa meg fogja határozni, hogy a PREZISTA-t kobicisztáttal vagy ritonavirral kell-e szednie.

3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek adagja, akik korábban antiretrovirális kezelést kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg)

A kezelőorvos a gyermek testtömege és életkora alapján fogja kiszámolni a megfelelő adagot (lásd az alábbi táblázatot). Az orvos el fogja majd dönteni, hogy a gyermek számára a napi egyszeri adagolás vagy a napi kétszeri adagolás a megfelelő-e. Ez az adag nem haladhatja meg az ajánlott felnőtt adagot, mely naponta kétszer 600 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirral együtt, vagy naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA, 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirral együtt.

A kezelőorvos tájékoztatni fogja Önt, hogy mennyi PREZISTA belsőleges szuszpenziót és mennyi kobicisztátot (tablettát) vagy ritonavirt (kapszula, tablettát vagy oldat) kell a gyermeknek bevennie.

Napi kétszeri adagolás

Testtömeg	Egy PREZISTA adag	Egy ritonavir ^a adag
15 és 30 kilogramm között	380 milligramm (3,8 milliliter)	50 milligramm (0,6 milliliter)
30 és 40 kilogramm között	460 milligramm (4,6 milliliter)	60 milligramm (0,8 milliliter)
több mint 40 kilogramm	600 milligramm (6 milliliter)	100 milligramm (1,2 milliliter)

^a ritonavir belsőleges szuszpenzió: 80 milligramm/milliliter

Napi egyszeri adagolás

Testtömeg	Egy PREZISTA adag	Egy ritonavir ^a adag	Egy kobicisztát adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm (6 milliliter)	100 milligramm (1,2 milliliter)	Ne szedje
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm (6,8 milliliter)	100 milligramm (1,2 milliliter)	Ne szedje
40 kilogramm felett	800 milligramm (8 milliliter)	100 milligramm (1,2 milliliter)	150 milligramm ^b

^a ritonavir belsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

^b a gyermeknek 12 évesnek vagy idősebbnek kell lennie

Útmutatások gyermekek részére

- A gyermeknek a PREZISTA-t mindig kobicisztáttal vagy ritonavirrel együtt kell bevennie. A PREZISTA kobicisztát vagy ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- A gyermeknek a PREZISTA és a ritonavir megfelelő adagjait naponta kétszer vagy naponta egyszer kell bevennie, vagy a PREZISTA-t és a kobicisztátot naponta egyszer kell szednie. Ha PREZISTA-t naponta kétszer írták fel, akkor gyermekének egy adagot reggel és egy adagot este kell bevenni. Az Ön gyermekének kezelőorvosa fog dönteni gyermekének megfelelő adagolási rendről.
- A gyermeknek a PREZISTA-t étellel együtt kell bevennie. Étél nélkül nem hat megfelelően a PREZISTA. Bármilyen étellel bevehető.

Olyan felnőttek adagja, akik ezt megelőzően nem szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

A PREZISTA szokásos adagja naponta egyszer 800 milligramm.

A PREZISTA-t minden nap be kell venni és mindig 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel és étellel együtt. Kobicisztát vagy ritonavir és étel nélkül nem hat megfelelően a PREZISTA. A PREZISTA és a kobicisztát vagy a ritonavir bevétele előtti 30 percben étkeznie kell vagy egy falatot lenyelni. Bármilyen étellel bevehető. Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a PREZISTA és kobicisztát vagy ritonavir szedését, anélkül, hogy először kezelőorvosával megbeszélné.

Olyan felnőttek adagja, akik már szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

Az adag vagy:

- 600 milligramm PREZISTA 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta kétszer.
VAGY
- 800 milligramm PREZISTA 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer.

Beszélje meg kezelőorvosával melyik adag a megfelelő az Ön számára.

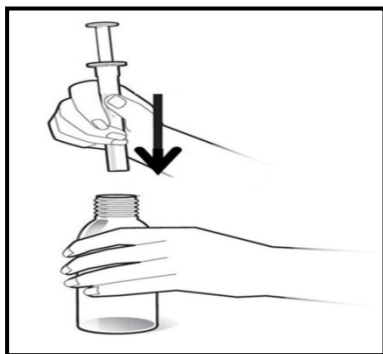
Útmutatások felnőttek részére

- A PREZISTA-t mindig kobicisztáttal vagy ritonavirrel együtt vegye be. A PREZISTA kobicisztáttal vagy ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- A PREZISTA-t étellel együtt vegye be. Étél nélkül nem hat megfelelően a PREZISTA. Bármilyen étellel bevehető.

Használati utasítás

Használja a csomagolásban lévő adagoló pipettát az adag pontos kiméréséhez:

1. Minden adag előtt jól rázza fel az üveget.
2. Nyissa ki a PREZISTA belsőleges szuszpenzió üvegét a kupak lenyomásával és az óramutató járásával ellentétes irányba csavarásával.
3. Helyezze be a szájon át történő alkalmazásra szóló adagoló pipettát teljes hosszában az üvegbe.
4. Húzza a dugattyút a hengerben addig a vonalig, amely megfelel a kezelőorvosa által előírt adagnak.



5. Vegye be a PREZISTA adagját. Az adagoló pipetta végét helyezze a szájába. Nyomja a pipetta dugattyúját a száj irányába, majd nyeljen.
6. Használat után zárja be az üveget a kupakkal és az 5. pontban leírtak szerint tárolja a PREZISTA belsőleges szuszpenziót.
7. Vegye ki a dugattyút a pipetta hengeréből, mindkettőt öblítse ki vízzel és hagyja a levegőn megszáradni.
8. A száradást követően rakja össze az adagoló pipettát és tárolja a PREZISTA üveggel együtt.

Ne használja az adagoló pipettát más gyógyszer beviteléhez.

Ha az előírtnál több PREZISTA-t vett be

Azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette bevenni a PREZISTA-t

Ha naponta kétszer vesz be PREZISTA-t és **6 órán belül** eszébe jut, azonnal vegye be a belsőleges szuszpenziót. Mindig ritonavirrel és étellel együtt vegye be. Ha több mint **6 óra után** veszi észre, hagyja ki a bevételt, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha naponta egyszer vesz be PREZISTA-t és **12 órán belül** eszébe jut, azonnal vegye be a belsőleges szuszpenziót. Mindig kobicisztáttal vagy ritonavirrel és étellel együtt vegye be. Ha több mint **12 óra után** veszi észre, hagyja ki a bevételt, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha a PREZISTA és a kobicisztát vagy ritonavir bevétele után hányna

Ha Ön a gyógyszer bevitelét követő **4 órán belül** hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag PREZISTA-t és kobicisztátot vagy ritonavirt kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevitelét követően **több mint 4 órával** hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag PREZISTA-t és kobicisztátot vagy ritonavirt.

Forduljon kezelőorvosához, **ha Ön bizonytalan** abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba a PREZISTA szedését anélkül, hogy először kezelőorvosával megbeszélné

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a PREZISTA és ritonavir szedését, ha jobban érzi magát. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél

Májproblémákat jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön megkezdi a PREZISTA-kezelést. Ha Önnek B- vagy C-típusú krónikus májgyulladás van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél a májproblémák kialakulásának nagyobb a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a

májproblémák okozta panaszokról és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr, a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet, hányinger, hányás, étvágy elvesztése vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés jobb oldalon a bordák alatt.

Bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepes fokú. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütés jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit vagy esetleg abba kell-e hagynia a PREZISTA szedését.

További, súlyos mellékhatások: cukorbetegség (gyakori), valamint hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- hányás, hányinger, hasi fájdalom vagy puffadás, emésztési zavar, bélgázképződés,
- fejfájás, fáradtság, szédülés, álmoság, zsibbadás, a kéz vagy a láb szúró érzése vagy fájdalma, erőtlenedés, elalvási zavar.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- mellkasi fájdalom, EKG-eltérések, gyors szívverés,
- csökkent vagy rendellenes bőrérzékelés, bizsergés, ízézés megváltozása, figyelemzavar, emlékezetvesztés, egyensúlyzavarok,
- nehézlégzés, köhögés, orrvérzés, torokkaparás,
- a gyomor, az ajkak vagy a száj gyulladása, gyomorégés, émelygés, száj szárazsága, kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, bőfödés,
- vesekárosodás, vesekő, vizeleti nehézség, gyakori és túlzott mennyiségű vizelet, néha éjszaka,
- csalánkiütés, a bőr és egyéb szövetek (leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak) súlyos duzzanata, ekcéma, erős izzadás, éjszakai izzadás, hajhullás, akne, hámló bőr, körmök elszíneződése,
- izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, végtagfájdalom, csontritkulás,
- a pajzsmirigyműködés csökkenése. Ez vérvizsgálattal kimutatható.
- magas vérnyomás, kipirulás,
- vörös vagy száraz szem,
- láz, alsó végtagok vizenyő okozta duzzanata, rossz közérzet, érzékenység, fájdalom,
- fertőzés tünetei, herpesz,
- merevedési zavar, emlők megnagyobbodása,
- alvászavarok, álmoság, depresszió, szorongás, szokatlan álmok, a szexuális vágy csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- DRESS-nek nevezett reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofilek (ez egy fehérvérsejt) számának emelkedésével jár, a májra, vesére és tüdőre fejt ki hatást],
- szívroham, lassú szívverés, szívdobogásérzés,
- látászavar,
- hidegrázás, szokatlan érzet,
- zavartság és tájékozódási zavar, megváltozott hangulat, nyugtalanság,
- ájulás, epilepsziás rohamok, az ízézés zavara vagy elvesztése,
- nyálkahártya sebek, vérhányás, az ajkak gyulladása, száraz ajkak, bevont nyelv,
- orrfolyás,
- bőrelváltozások, száraz bőr,
- izmok vagy ízületek merevsége, ízületi fájdalom gyulladással vagy anélkül,
- a vér egyes kémiai értékeinek vagy egyes vérsejtek számának változása. Ezeket vér-/vizeletvizsgálat eredményeiből lehet megállapítani. Kezelőorvosa fogja elmagyarázni Önnek. Például: egyes fehérvérjések számának növekedése,

- vesebetegséget okozó darunavir kristályok a vesékben.

Néhány mellékhatás a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekre jellemző, ezek a következők:

- izomfájdalom, izomfeszülés vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izomrendellenességek súlyosak voltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható! Kerülni kell a magas hőmérsékletet.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a PREZISTA?

- A készítmény hatóanyaga: darunavir. Milliliterenként 100 milligramm darunavirt tartalmaz (etanolát formájában).
- Egyéb összetevők: hidroxipropilcellulóz, mikrokristályos cellulóz, karmellóz-nátrium, citromsav-monohidrát, szukraloz, eper ízanyag, elfedő ízanyag, metil-parahidroxibenzoát-nátrium (E219), sósav (pH beállításhoz), tisztított víz.

Milyen a PREZISTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér vagy csaknem fehér átlátszatlan belsőleges szuszpenzió. 200 ml-es borostyánsárga színű üveg polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal és 6 ml-es, 0,2 ml-es beosztásokkal ellátott alacsony sűrűségű polietilén (LDPE) szájon át történő alkalmazásra szóló adagoló pipetta. Az üveg nyaka az adagoló pipetta illesztéséhez alacsony sűrűségű polietilénnel (LDPE) van kitöltve. A szájon át történő alkalmazásra való adagoló pipettát ne használja semmilyen más gyógyszerhez.

A PREZISTA 75 milligrammos, 150 milligrammos, 400 milligrammos, 600 milligrammos és 800 milligrammos filmtabletta formában is elérhető.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

Gyártó

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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: +353 1 800 709 122

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

PREZISTA 75 mg filmtabletta darunavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA?

A PREZISTA darunavirnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. A PREZISTA egy antiretrovirális (retrovírus ellenes) gyógyszer az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére. A proteáz-gátlók csoportjába tartozik. A PREZISTA csökkenti a HIV mennyiségét az Ön szervezetében. Így javítja az Ön immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

Milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PREZISTA-t olyan HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek, valamint 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek kezelésére alkalmazzák, akiknél korábban más antiretrovirális gyógyszereket már alkalmaztak.

A PREZISTA-t alacsony adagú ritonavirrel és más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni. Kezelőorvosa meg fogja Önrel beszélni, melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt

Ne szedje a PREZISTA-t

- ha **allergiás** a darunavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a ritonavirre.
- ha Önnek **súlyos májbetegsége** van. Forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan májbetegsége súlyosságát illetően. Néhány további vizsgálatra is szükség lehet.

Tájékoztassa kezelőorvosát **minden** gyógyszerkészítményről, amit használ, beleértve a szájon át, belelegezve, injekcióként vagy a bőrön alkalmazott gyógyszereket is.

A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t

Ha ezek közül bármelyiket szedi, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy át kell-e Önt állítani más gyógyszerre.

Gyógyszerek	A gyógyszeres kezelés célja
<i>Avanafil</i>	a merevedési zavar kezelésére
<i>Asztemizol</i> vagy <i>terfenadin</i>	allergiás tünetek kezelésére
<i>Triazolám</i> és <i>orálisan alkalmazott</i> (szájon át bevett) <i>midazolám</i>	az alvás segítésére és/vagy a szorongás enyhítésére
<i>Cizaprid</i>	egyes gyomorbetegségek kezelésére
<i>Kolhicin</i> (ha vese- és/vagy májbetegsége van)	a köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
<i>Lurazidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> vagy <i>szertindol</i>	pszichiátriai problémák kezelésére
<i>Anyarozs</i> (<i>ergot</i>)- <i>alkaloidok</i> , mint <i>ergotamin</i> , <i>Dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> és <i>metilergonovin</i>	migrénes fejfájás kezelésére
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	bizonyos szívbetegségek, pl. szívritmuszavar kezelésére
<i>Lovasztatin</i> , <i>szimvasztatin</i> és <i>lomitapid</i>	a koleszterinszint csökkentésére
<i>Rifampicin</i>	egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis kezelésére
<i>Lopinavir/ritonavir</i> kombinált készítmény	ez a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszer
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	hepatitisz C fertőzés kezelésére
<i>Alfuzozin</i>	prosztata-megnagyobbodás kezelésére
<i>Szildenafil</i>	a kisvérköri (a tüdők érrendszerében kialakult) magas vérnyomás kezelésére
<i>Ticagrelor</i>	ami segít megakadályozni a vérlemezkék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel
<i>Naloxegol</i>	opiát okozta székrekedés kezelésére
<i>Dapoxetin</i>	korai magömlés kezelésére
<i>Domperidon</i>	hányinger és hányás kezelésére

Ne használja együtt a PREZISTA-t közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítményekkel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A PREZISTA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A PREZISTA nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést.

Előfordulhat, hogy a PREZISTA szedése során a HIV-fertőzéssel összefüggő más betegségek alakulhatnak ki. Ezért rendszeres kapcsolatban kell maradnia kezelőorvosával.

A PREZISTA-t szedő embereknél bőrkiütés jelentkezhet. Nem gyakran a kiütés súlyossá vagy esetleg életveszélyessé válhat. Kérjük keresse fel kezelőorvosát, ha bármikor bőrkiütés jelentkezik.

PREZISTA-t és raltegravirt (HIV-fertőzésre) szedő betegeknél gyakrabban fordulhatnak elő bőrkiütések (általában enyhe vagy közepes fokú), mint azoknál a betegeknél, akik csak az egyik gyógyszert szedik.

Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban **májbetegsége** volt, beleértve a hepatitisz B-t vagy C fertőzést. Kezelőorvosa meg fogja állapítani, mennyire súlyos az Ön májbetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **cukorbetegsége** van. A PREZISTA megemelheti a vércukorszintet.
- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók és láz) észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen tünetmentesen lappangó fertőzésekkel szemben.
- Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérzékenysége (hemofiliája)** van. A PREZISTA megnövelheti a vérzés kockázatát.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **allergiás szulfonamid tartalmú készítményekre** (pl. bizonyos fertőzések kezelésére használtak).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vázizom-csontrendszeri problémát** észlel. Néhány betegnél az antiretrovirális kombinációs kezelés hatására oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalását a csontokba jutó vérellátás csökkenése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődését a sok kockázati tényező közül többek között hosszantartó kombinált antiretrovirális terápia, kortikoszteroid használat, alkoholfogyasztás, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, magasabb testtömeg index okozhatják. Az oszteonekrózis jelei izületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észreveszi, forduljon kezelőorvosához.

Idősek

A PREZISTA-t csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA 3 évesnél fiatalabb vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a PREZISTA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszereket **tilos együtt szedni** a PREZISTA-val. Ezek listáját feljebb, „**A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t**” címszó alatt találja.

A legtöbb esetben a PREZISTA-t kombinálni lehet más gyógyszer csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekkel (pl. NRTI [nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, NNRTI [nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, CCR5 gátlók és FI [fúzió-gátló] szerek). A PREZISTA-t – ritonavirrel együtt adva – nem tesztelték minden proteáz-gátlóval, így más, HIV-ellenes proteáz-gátlóval nem szabad alkalmazni. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes gyógyszert is szed és tartsa be az orvos utasításait arra vonatkozóan, hogy mely gyógyszereket lehet együtt szedni.

A PREZISTA hatását a következő gyógyszerek csökkenthetik. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Fenobarbitál, fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére)

- *Dexametazon* (kortikoszteroid)
- *Efavirenz* (HIV-fertőzés)
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek)
- *Szakinavir* (HIV-fertőzés).

Más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, ha Ön PREZISTA-t szed, ezért kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat végezhet. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (szívbetegségek ellen), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Apixabán, dabigatrán-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozól* (a véralvadás gátlására), mivel terápiás hatásukat vagy a mellékhatásokat megváltoztathatja.
- Ösztrogén alapú hormonális fogamzásgátló szerek és hormonpótló terápia. A PREZISTA csökkentheti a hatásosságukat. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlott.
- *Etinilösztadiol/droszpirenon*: A PREZISTA növelheti a droszpirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (koleszterinszint csökkentésére). Az izomsérülés kockázata megnövekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön számára.
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimusz, szirolimusz* (az immunrendszer legyengítésére), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Kortikoszteroidok, beleértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamkinolont is*. Ezeket a gyógyszereket allergiák, asztma, gyulladásozós bélbetegségek, gyulladásozós bőrbetegségek, a szem, az ízületek és izmok gyulladásainak, valamint egyéb gyulladásozós állapotok kezelésére használják. Ezeket a gyógyszereket általában szájon át, belélegezve, injekcióban vagy a bőrön alkalmazzák. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon* (ópiát-függőség kezelésére használt gyógyszerek)
- *Szalmeterol* (asztma kezelésére használt gyógyszer)
- *Artemeter/lumefantrin* (kombinált gyógyszer malária kezelésére)
- *Dazatinib, everolimusz, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (rákos daganatok kezelésére)
- *Szildenafilfil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére)
- *Glekaprevir/pibrentaszvir* (hepatitisz C fertőzés kezelésére)
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalom kezelésére)
- *Fezoterodin, szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat fog végezni és más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a PREZISTA terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszereket alkalmazza:

- *Dabigatrán-etexilát, edoxabán, warfarin* (a véralvadás gátlására)
- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak)
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére)
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). Vorikonazol csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen)
- *Szildenafilfil, vardenafil, tadalafil* (merevedési zavar vagy a kisvérköri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére)

- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (depresszió és szorongás kezelésére)
- *Maravirok* (HIV-fertőzés kezelésére)
- *Metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére)
- *Karbamazepin, klonazepám* (görcsök megelőzésére vagy bizonyos típusú idegi fájdalmak kezelésére)
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére)
- *Boszentán* (a kisvérköri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére).
- *Buszpiroton, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, injekciós formában alkalmazott midazolám, zolpidem* (nyugtatók)
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére)

Ez **nem** egy teljes gyógyszerlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az **összes** gyógyszert, amit szed!

A PREZISTA egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd a 3. rész „Hogyan kell szedni a PREZISTA-t” pontot.

Terhesség és szoptatás

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes vagy ha terhességet tervez. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t ritonavirrel szedniük, kivéve, ha azt az orvos kifejezetten javasolja. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t kobicisztáttal szedniük.

A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a nőknek nem szabad szoptatniuk, ha PREZISTA-t kapnak.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, illetve ne vezessen, ha szédül a PREZISTA bevétele után.

A PREZISTA nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?

A gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a PREZISTA és ritonavir szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

A kezelés elkezdése után a kezelőorvos utasítása nélkül az adagot vagy a gyógyszerformát nem szabad megváltoztatni vagy a kezelést nem szabad abbahagyni.

A 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű, olyan gyermekek adagja, akik korábban nem szedtek retrovírus-ellenes gyógyszereket (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

Az orvos a gyermek testtömege alapján kiszámítja majd a napi egyszeri helyes adagot (lásd az alábbi táblázatot). Ez az adag nem lehet nagyobb, mint a felnőttek esetén javasolt adag, ami naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirral együtt.

Az orvos tájékoztatni fogja Önt, hogy a gyermeknek mennyi PREZISTA tablettát és mennyi ritonavirt (kapszula, tableta vagy oldat) kell szednie.

Testtömeg	Egy PREZISTA adag	Egy ritonavir ^a adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm	100 milligramm
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm	100 milligramm
40 kilogramm felett	800 milligramm	100 milligramm

^a ritonavir belsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek adagja, akik korábban antiretrovirális kezelést kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg)

A kezelőorvos a gyermek testtömege alapján fogja kiszámolni a megfelelő adagot (lásd az alábbi táblázatot). Az orvos el fogja majd dönteni, hogy a gyermek számára a napi egyszeri adagolás vagy a napi kétszeri adagolás a megfelelő-e. Ez az adag nem haladhatja meg az ajánlott felnőtt adagot, mely naponta kétszer 600 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirrel együtt, vagy naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirral együtt.

A kezelőorvos tájékoztatni fogja Önt, hogy mennyi PREZISTA tablettát és mennyi ritonavirt (kapszula, tableta vagy oldat) kell a gyermeknek bevennie. Különböző hatásereőségű tabletták állnak rendelkezésre, és az orvos bizonyos tableta kombinációkat is felírhat a megfelelő adagolás összeállításához.

A PREZISTA belsőleges szuszpenzió formában is rendelkezésre áll. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy melyik a megfelelő gyermeke számára, a PREZISTA tableta vagy a belsőleges szuszpenzió.

Napi kétszeri adagolás

Testtömeg:	Egy adag:
15 és 30 kg között	375 milligramm PREZISTA + 50 milligramm ritonavir naponta kétszer
30 és 40 kg között	450 milligramm PREZISTA + 60 milligramm ritonavir naponta kétszer
több mint 40 kg*	600 milligramm PREZISTA + 100 milligramm ritonavir naponta kétszer

* 12 éves vagy idősebb és legalább 40 kg testtömegű gyermekek esetén az Ön gyermekének kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy alkalmazható-e a PREZISTA 800 mg naponta egyszer. Ez az adag nem adható ezzel a 75 mg-os tablettával. A PREZISTA más hatásereőségei is elérhetőek.

Napi egyszeri adagolás

Testtömeg	Egy PREZISTA adag	Egy ritonavir ^a adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm	100 milligramm
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm	100 milligramm
40 kilogramm felett	800 milligramm	100 milligramm

^a ritonavir belsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

Útmutatások gyermekek részére

- A gyermeknek a PREZISTA-t mindig ritonavirrel együtt kell bevennie. A PREZISTA ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- A gyermeknek a PREZISTA és a ritonavir megfelelő adagjait naponta kétszer vagy naponta egyszer kell bevennie. Ha a PREZISTA-t napi kétszeri adagban rendelik, a gyermeknek az egy adagot reggel, egy adagot pedig este kell bevennie. Gyermeke kezelőorvosa el fogja majd dönteni, hogy mi a megfelelő adagolási rend a gyermeke számára.
- A gyermeknek a PREZISTA-t étellel együtt kell bevennie. Étél nélkül nem hat megfelelően a PREZISTA. Bármilyen étellel bevehető.
- A gyermeknek a tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel kell bevennie.

Olyan felnőttek adagja, akik ezt megelőzően nem szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

Önnek egy másik PREZISTA és ritonavir adagra lesz szüksége, ami nem adható be ezzel a 75 milligrammos tablettával. A PREZISTA más hatásereőségei is rendelkezésre állnak.

Olyan felnőttek adagja, akik már szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

Az adag vagy:

- 600 milligramm PREZISTA 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta kétszer.

VAGY

- 800 milligramm PREZISTA (2 tableta 400 milligrammos PREZISTA vagy 1 tableta 800 milligrammos PREZISTA) 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer. A PREZISTA 400 milligrammos és 800 milligrammos tablettákat csak a napi egyszeri 800 milligrammos adagolási séma esetén szabad alkalmazni.

Beszélje meg kezelőorvosával melyik adag a megfelelő az Ön számára.

Útmutatások felnőttek részére

- A PREZISTA-t mindig ritonavirrel együtt vegye be. A PREZISTA ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- Reggel vegyen be 600 milligramm PREZISTA-t 100 milligramm ritonavirrel együtt.
- Este vegyen be 600 milligramm PREZISTA-t 100 milligramm ritonavirrel együtt.
- A PREZISTA-t étellel együtt vegye be. Étél nélkül nem hat megfelelően a PREZISTA. Bármilyen étellel bevehető.
- A tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel vegye be.
- A PREZISTA 75 milligramm és 150 milligramm tablettát, valamint a milliliterenkénti 100 milligramm felsőleges szuszpenziót gyermekek részére fejlesztették ki, de egyes esetekben felnőttek is használhatják.

A gyermekbiztonsági zárókupak eltávolítása



A műanyag tartálynak gyermekbiztonsági zárókupakja van és a következő módon kell kinyitni:

- Nyomja lefelé a műanyag csavaros kupakot, miközben az óramutató járásával ellentétes irányba csavarja.
- Távolítsa el a lecsavart kupakot.

Ha az előírtnál több PREZISTA-t vett be

Azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette bevenni a PREZISTA-t

Ha **6 órán belül** észébe jut, azonnal vegye be a tablettát. Mindig ritonavirrel és étellel együtt vegye be. Ha több mint **6 óra után** veszi észre, hagyja ki a tableta bevételét, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha a PREZISTA és a kobicisztát vagy ritonavir bevétele után hányna

Ha Ön a gyógyszer bevételét követő **4 órán belül** hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag PREZISTA-t és kobicisztátot vagy ritonavirt kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevételét követően **több mint 4 órával** hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag PREZISTA-t és kobicisztátot vagy ritonavirt.

Forduljon kezelőorvosához, **ha Ön bizonytalan** abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba a PREZISTA szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a PREZISTA szedését, ha jobban érzi magát. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél
Májproblémákat jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön megkezdi a PREZISTA kezelést. Ha Önnek B- vagy C-típusú krónikus májgyulladás van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél a májproblémák kialakulásának nagyobb a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a májproblémák okozta panaszokról és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr, a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet, hányinger, hányás, étvágy elvesztése vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés jobb oldalon, a bordák alatt.

Bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepes fokú. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütés jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit vagy esetleg abba kell-e hagynia a PREZISTA szedését.

További, súlyos mellékhatások: cukorbetegség (gyakori), valamint hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- hányás, hányinger, hasi fájdalom vagy puffadás, emésztési zavar, bélgázképződés,
- fejfájás, fáradtság, szédülés, álomosság, zibbadás, a kéz vagy a láb szúró érzése vagy fájdalma, erőtlenedés, elalvási zavar

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- mellkasi fájdalom, EKG-eltérések, gyors szívverés,
- csökkent vagy rendellenes bőrérzékelés, bizsergés, ízézés megváltozása, figyelemzavar, emlékezetvesztés, egyensúlyzavarok,
- nehézlégzés, köhögés, orrvérzés, torokkaparás,
- a gyomor, az ajkak vagy a száj gyulladása, gyomorégés, émelygés, száj szárazsága, kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, bőfőgés,
- vesekárosodás, vesekő, vizeletelési nehézség, gyakori és túlzott mennyiségű vizelet, néha éjszaka,
- csalánkiütés, a bőr és egyéb szövetek (leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak) súlyos duzzanata, ekcéma, erős izzadás, éjszakai izzadás, hajhullás, akne, hámló bőr, körmök elszíneződése,
- izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, végtagfájdalom, csontritkulás,
- a pajzsmirigyműködés csökkenése. Ez vérvizsgálattal kimutatható.
- magas vérnyomás, kipirulás,
- vörös vagy száraz szem,
- láz, alsó végtagok vizenyő okozta duzzanata, rossz közérzet, érzékenység, fájdalom,
- fertőzés tünetei, herpesz,
- merevedési zavar, emlők megnagyobbodása,
- alvászavarok, álomosság, depresszió, szorongás, szokatlan álmok, a szexuális vágy csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- DRESS-nek nevezett reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofilek (ez egy fehérvérsejt) számának emelkedésével jár, a májra, vesére és tüdőre fejt ki hatást],
- szívroham, lassú szívverés, szívdobogásérzés,
- látászavar,
- hidegrázás, szokatlan érzet,
- zavartság és tájékozódási zavar, megváltozott hangulat, nyugtalanság,
- ájulás, epilepsziás rohamok, az ízézés zavara vagy elvesztése,
- nyálkahártya sebek, vérhányás, az ajak gyulladása, száraz ajkak, bevont nyelv,
- orrfolyás,
- bőrelváltozások, száraz bőr,
- izmok vagy ízületek merevsége, ízületi fájdalom gyulladással vagy anélkül,
- a vér egyes kémiai értékeinek vagy egyes vérsejtek számának változása. Ezeket vér-/vizeletvizsgálat eredményeiből lehet megállapítani. Kezelőorvosa fogja elmagyarázni Önnek. Például: egyes fehérvérjések számának növekedése,
- vesebetegséget okozó darunavir kristályok a vesékben.

Néhány mellékhatás a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekre jellemző, ezek a következők:

- izomfájdalom, izomfeszülés vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izomrendellenességek súlyosak voltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a PREZISTA?

- A készítmény hatóanyaga: darunavir. Filmtablettánként 75 milligramm darunavirt tartalmaz (etanolát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, magnézium-sztearát. A filmbevonat részben hidrolizált polivinil-alkoholt, makrogol 3350-et, titán-dioxidot (E171), talkumot tartalmaz.

Milyen a PREZISTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletta fehér, kapszula alakú egyik oldalán TMC, másik oldalán 75 felirattal. Egy műanyag tartály 480 tablettát tartalmaz.

A PREZISTA 150 milligrammos, 400 milligrammos, 600 milligrammos és 800 milligrammos filmtabletta, valamint 100 milligramm /milliliter belsőleges szuszpenzió formában is elérhető.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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: +49 2137 955 955
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 Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

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: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

PREZISTA 150 mg filmtabletta darunavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA?

A PREZISTA darunavirnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. A PREZISTA egy antiretrovirális (retrovírus ellenes) gyógyszer az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére. A proteáz-gátlók csoportjába tartozik. A PREZISTA csökkenti a HIV mennyiségét az Ön szervezetében. Így javítja az Ön immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

Milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PREZISTA-t olyan HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek, valamint 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek kezelésére alkalmazzák, akiknél korábban más antiretrovirális gyógyszereket már alkalmaztak.

A PREZISTA-t alacsony adagú ritonavirrel és más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni. Kezelőorvosa meg fogja Önrel beszélni, melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt

Ne szedje a PREZISTA-t

- ha **allergiás** a darunavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a ritonavirre.
- ha Önnek **súlyos májbetegsége** van. Forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan májbetegsége súlyosságát illetően. Néhány további vizsgálatra is szükség lehet.

Tájékoztassa kezelőorvosát **minden** gyógyszerkészítményről, amit használ, beleértve a szájon át, belelegezve, injekcióként vagy a bőrön alkalmazott gyógyszereket is.

A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t

Ha ezek közül bármelyiket szedi, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy át kell-e Önt állítani más gyógyszerre.

Gyógyszerek	A gyógyszeres kezelés célja
<i>Avanafil</i>	a merevedési zavar kezelésére
<i>Asztemizol</i> vagy <i>terfenadin</i>	allergiás tünetek kezelésére
<i>Triazolám</i> és <i>orálisan alkalmazott</i> (szájon át bevett) <i>midazolám</i>	az alvás segítésére és/vagy a szorongás enyhítésére
<i>Cizaprid</i>	egyes gyomorbetegségek kezelésére
<i>Kolhicin</i> (ha vese- és/vagy májbetegsége van)	a köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
<i>Lurazidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> vagy <i>szertindol</i>	pszichiátriai problémák kezelésére
<i>Anyarozs</i> (<i>ergot</i>)- <i>alkaloidok</i> , mint <i>ergotamin</i> , <i>Dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> és <i>metilergonovin</i>	migrénes fejfájás kezelésére
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	bizonyos szívbetegségek, pl. szívritmuszavar kezelésére
<i>Lovasztatin</i> , <i>szimvasztatin</i> és <i>lomitapid</i>	a koleszterinszint csökkentésére
<i>Rifampicin</i>	egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis kezelésére
<i>Lopinavir/ritonavir</i> kombinált készítmény	ez a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszer
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	hepatitisz C fertőzés kezelésére
<i>Alfuzozin</i>	prosztata-megnagyobbodás kezelésére
<i>Szildenafil</i>	a kisvérköri (a tüdők érrendszerében kialakult) magas vérnyomás kezelésére
<i>Ticagrelor</i>	ami segít megakadályozni a vérlemezkék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel
<i>Naloxegol</i>	opiát okozta székrekedés kezelésére
<i>Dapoxetin</i>	korai magömlés kezelésére
<i>Domperidon</i>	hányinger és hányás kezelésére

Ne használja együtt a PREZISTA-t közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítményekkel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A PREZISTA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A PREZISTA nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést.

Előfordulhat, hogy a PREZISTA szedése során a HIV-fertőzéssel összefüggő más betegségek alakulhatnak ki. Ezért rendszeres kapcsolatban kell maradnia kezelőorvosával.

A PREZISTA-t szedő embereknél bőrkiütés jelentkezhet. Nem gyakran a kiütés súlyossá vagy esetleg életveszélyessé válhat. Kérjük keresse fel kezelőorvosát, ha bármikor bőrkiütés jelentkezik.

PREZISTA-t és raltegravirt (HIV-fertőzésre) szedő betegeknél gyakrabban fordulhatnak elő bőrkiütések (általában enyhe vagy közepes fokú), mint azoknál a betegeknél, akik csak az egyik gyógyszert szedik.

Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban **májbetegsége** volt, beleértve a hepatitisz B-t vagy C fertőzést. Kezelőorvosa meg fogja állapítani, mennyire súlyos az Ön májbetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **cukorbetegsége** van. A PREZISTA megemelheti a vércukorszintet.
- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók és láz) észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen tünetmentesen lappangó fertőzésekkel szemben.
- Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérzékenysége (hemofiliája)** van. A PREZISTA megnövelheti a vérzés kockázatát.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **allergiás szulfonamid tartalmú készítményekre** (pl. bizonyos fertőzések kezelésére használtak).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vázizom-csontrendszeri problémát** észlel. Néhány betegnél az antiretrovirális kombinációs kezelés hatására oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalását a csontokba jutó vérellátás csökkenése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődését a sok kockázati tényező közül többek között hosszantartó kombinált antiretrovirális terápia, kortikoszteroid használat, alkoholfogyasztás, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, magasabb testtömeg index okozhatják. Az oszteonekrózis jelei izületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észreveszi, forduljon kezelőorvosához.

Idősek

A PREZISTA-t csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA 3 évesnél fiatalabb vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a PREZISTA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszereket **tilos együtt szedni** a PREZISTA-val. Ezek listáját feljebb, „**A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t**” címszó alatt találja.

A legtöbb esetben a PREZISTA-t kombinálni lehet más gyógyszer csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekkel (pl. NRTI [nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, NNRTI [nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, CCR5 gátlószer és FI [fúzió-gátló] szerek). A PREZISTA-t – ritonavirrel együtt adva – nem tesztelték minden proteáz-gátlóval, így más, HIV-ellenes proteáz-gátlóval nem szabad alkalmazni. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes gyógyszert is szed és tartsa be az orvos utasításait arra vonatkozóan, hogy mely gyógyszereket lehet együtt szedni.

A PREZISTA hatását a következő gyógyszerek csökkenthetik. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Fenobarbitál, fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére)

- *Dexametazon* (kortikoszteroid)
- *Efavirenz* (HIV-fertőzés)
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek)
- *Szakinavir* (HIV-fertőzés).

Más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, ha Ön PREZISTA-t szed, ezért kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat végezhet. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (szívbetegségek ellen), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Apixabán, dabigatrán-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozról* (a véralvadás gátlására), mivel terápiás hatásukat vagy a mellékhatásokat megváltoztathatja.
- Ösztrogén alapú hormonális fogamzásgátló szerek és hormonpótló terápia. A PREZISTA csökkentheti a hatásosságukat. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlott.
- *Etinilösztadiol/droszpirenon*. A PREZISTA növelheti a droszpirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (koleszterinszint csökkentésére). Az izomsérülés kockázata megnövekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön számára.
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimusz, szirolimusz* (az immunrendszer legyengítésére), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Kortikoszteroidok, beleértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamkinolont is*. Ezeket a gyógyszereket allergiák, asztma, gyulladásoz bélbetegségek, gyulladásoz bőrbetegségek, a szem, az ízületek és izmok gyulladásainak, valamint egyéb gyulladásoz állapotok kezelésére használják. Ezeket a gyógyszereket általában szájon át, belélegezve, injekcióban vagy a bőrön alkalmazzák. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait az kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon* (ópiát-függőség kezelésére használt gyógyszerek)
- *Szalmeterol* (asztma kezelésére használt gyógyszer)
- *Artemeter/lumefantrin* (kombinált gyógyszer malária kezelésére)
- *Dazatinib, everolimusz, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (rákos daganatok kezelésére)
- *Szildenafilfil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére)
- *Glekaprevir/pibrentaszvir* (hepatitisz C fertőzés kezelésére)
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalom kezelésére)
- *Fezoterodin, szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat fog végezni és más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a PREZISTA terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszereket alkalmazza:

- *Dabigatrán-etexilát, edoxabán, warfarin* (a véralvadás gátlására)
- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak)
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére)
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). Vorikonazol csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen)
- *Szildenafilfil, vardenafil, tadalafil* (merevedési zavar vagy a kisvérköri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére)

- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (depresszió és szorongás kezelésére)
- *Maravirok* (HIV-fertőzés kezelésére)
- *Metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére)
- *Karbamazepin, klonazepám* (görcsök megelőzésére vagy bizonyos típusú idegi fájdalmak kezelésére)
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére)
- *Boszentán* (a kisvérköri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére).
- *Buszpiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, injekcióként alkalmazott midazolám, zolpidem* (nyugtatók)
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére)

Ez **nem** egy teljes gyógyszerlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az **összes** gyógyszert, amit szed!

A PREZISTA egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd a 3. rész „Hogyan kell szedni a PREZISTA-t” pontot.

Terhesség és szoptatás

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes vagy ha terhességet tervez. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t ritonavirrel szedniük, kivéve, ha azt az orvos kifejezetten javasolja. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t kobicisztáttal szedniük.

A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a nőknek nem szabad szoptatniuk, ha PREZISTA-t kapnak.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, illetve ne vezessen, ha szédül a PREZISTA bevétele után.

A PREZISTA nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?

A gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a PREZISTA és ritonavir szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

A kezelés elkezdése után a kezelőorvos utasítása nélkül az adagot vagy a gyógyszerformát nem szabad megváltoztatni vagy a kezelést nem szabad abbahagyni.

A 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű, olyan gyermekek adagja, akik korábban nem szedtek retrovírus-ellenes gyógyszereket (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

Az orvos a gyermek testtömege alapján kiszámítja majd a napi egyszeri helyes adagot (lásd az alábbi táblázatot). Ez az adag nem lehet nagyobb, mint a felnőttek esetén javasolt adag, ami naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirral együtt.

Az orvos tájékoztatni fogja Önt, hogy a gyermeknek mennyi PREZISTA tablettát és mennyi ritonavirt (kapszula, tableta vagy oldat) kell szednie.

Testtömeg	Egy PREZISTA adag	Egy ritonavir ^a adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm	100 milligramm
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm	100 milligramm
40 kilogramm felett	800 milligramm	100 milligramm

^a ritonavir felsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek adagja, akik korábban antiretrovirális kezelést kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg)

A kezelőorvos a gyermek testtömege alapján fogja kiszámolni a megfelelő adagot (lásd az alábbi táblázatot). Az orvos el fogja majd dönteni, hogy a gyermek számára a napi egyszeri adagolás vagy a napi kétszeri adagolás a megfelelő-e. Ez az adag nem haladhatja meg az ajánlott felnőtt adagot, mely naponta kétszer 600 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirrel együtt, vagy naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirral együtt.

A kezelőorvos tájékoztatni fogja Önt, hogy mennyi PREZISTA tablettát és mennyi ritonavirt (kapszula, tableta vagy oldat) kell a gyermeknek bevennie. Különböző hatásereőségű tabletták állnak rendelkezésre, és az orvos bizonyos tableta kombinációkat is felírhat a megfelelő adagolás összeállításához.

A PREZISTA felsőleges szuszpenzió formában is rendelkezésre áll. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy melyik a megfelelő gyermeke számára, a PREZISTA tableta vagy a felsőleges szuszpenzió.

Napi kétszeri adagolás

Testtömeg:	Egy adag:
15 és 30 kg között	375 milligramm PREZISTA + 50 milligramm ritonavir naponta kétszer
30 és 40 kg között	450 milligramm PREZISTA + 60 milligramm ritonavir naponta kétszer
több mint 40 kg*	600 milligramm PREZISTA + 100 milligramm ritonavir naponta kétszer

* 12 éves vagy idősebb és legalább 40 kg testtömeg gyermekek esetén az Ön gyermekének kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy alkalmazható-e a PREZISTA 800 mg naponta egyszer. Ez az adag nem adható ezzel a 150 mg-os tablettával. A PREZISTA más hatásereőségei is elérhetőek.

Napi egyszeri adagolás

Testtömeg	Egy PREZISTA adag	Egy ritonavir ^a adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm	100 milligramm
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm	100 milligramm
40 kilogramm felett	800 milligramm	100 milligramm

^a ritonavir felsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

Útmutatások gyermekek részére

- A gyermeknek a PREZISTA-t mindig ritonavirrel együtt kell bevennie. A PREZISTA ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- A gyermeknek a PREZISTA és a ritonavir megfelelő adagjait naponta kétszer vagy naponta egyszer kell bevennie. Ha a PREZISTA-t napi kétszeri adagban rendelik, a gyermeknek az egy adagot reggel, egy adagot pedig este kell bevennie. Gyermeke kezelőorvosa el fogja majd dönteni, hogy mi a megfelelő adagolási rend a gyermeke számára.
- A gyermeknek a PREZISTA-t étellel együtt kell bevennie. Étél nélkül nem hat megfelelően a PREZISTA. Bármilyen étellel bevehető.
- A gyermeknek a tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel kell bevennie.

Olyan felnőttek adagja, akik ezt megelőzően nem szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

Önnek egy másik PREZISTA adagra lesz szüksége, ami nem adható be ezzel a 150 milligrammos tablettával. A PREZISTA más hatásereőségei is rendelkezésre állnak.

Olyan felnőttek adagja, akik már szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

Az adag vagy:

- 600 milligramm PREZISTA 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta kétszer.

VAGY

- 800 milligramm PREZISTA (2 tableta 400 milligrammos PREZISTA vagy 1 tableta 800 milligrammos PREZISTA) 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer. A PREZISTA 400 milligrammos és 800 milligrammos tablettákat csak a napi egyszeri 800 milligrammos adagolási séma esetén szabad alkalmazni.

Beszélje meg kezelőorvosával melyik adag a megfelelő az Ön számára.

Útmutatások felnőttek részére

- A PREZISTA-t mindig ritonavirrel együtt vegye be. A PREZISTA ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- Reggel vegyen be 600 milligramm PREZISTA-t 100 milligramm ritonavirrel együtt.
- Este vegyen be 600 milligramm PREZISTA-t 100 milligramm ritonavirrel együtt.
- A PREZISTA-t étellel együtt vegye be. Étél nélkül nem hat megfelelően a PREZISTA. Bármilyen étellel bevehető.
- A tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel vegye be.
- A PREZISTA 75 milligramm és 150 milligramm tablettát, valamint a milliliterenkénti 100 milligramm felsőleges szuszpenziót gyermekek részére fejlesztették ki, de egyes esetekben felnőttek is használhatják.

A gyermekbiztonsági zárókupak eltávolítása



A műanyag tartálynak gyermekbiztonsági zárókupakja van és a következő módon kell kinyitni:

- Nyomja lefelé a műanyag csavaros kupakot, miközben az óramutató járásával ellentétes irányba csavarja.
- Távolítsa el a lecsavart kupakot.

Ha az előírtnál több PREZISTA-t vett be

Azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette bevenni a PREZISTA-t

Ha **6 órán belül** észébe jut, azonnal vegye be a tablettát. Mindig ritonavirrel és étellel együtt vegye be. Ha több mint **6 óra után** veszi észre, hagyja ki a tableta bevételét, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha a PREZISTA és a kobicisztát vagy ritonavir bevétele után hányna

Ha Ön a gyógyszer bevételét követő **4 órán belül** hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag PREZISTA-t és kobicisztátot vagy ritonavirt kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevételét követően **több mint 4 órával** hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag PREZISTA-t és kobicisztátot vagy ritonavirt.

Forduljon kezelőorvosához, **ha Ön bizonytalan** abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba a PREZISTA szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a PREZISTA szedését, ha jobban érzi magát. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél
Májproblémákat jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön megkezdi a a PREZISTA-kezelést. Ha Önnek B- vagy C-típusú krónikus májgyulladás van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél a májproblémák kialakulásának nagyobb a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a májproblémák okozta panaszokról és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr, a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet, hányinger, hányás, étvágy elvesztése vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés jobb oldalon, a bordák alatt.

Bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepes fokú. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütés jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit vagy esetleg abba kell-e hagynia a PREZISTA szedését.

További, súlyos mellékhatások: cukorbetegség (gyakori), valamint hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- hányás, hányinger, hasi fájdalom vagy puffadás, emésztési zavar, bélgázképződés,
- fejfájás, fáradtság, szédülés, álomosság, zsibbadás, a kéz vagy a láb szúró érzése vagy fájdalma, erőtlenedés, elalvási zavar

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- mellkasi fájdalom, EKG-eltérések, gyors szívverés,
- csökkent vagy rendellenes bőrérzékelés, bizsergés, ízézés megváltozása, figyelemzavar, emlékezetvesztés, egyensúlyzavarok,
- nehézlégzés, köhögés, orrvérzés, torokkaparás,
- a gyomor, az ajkak vagy a száj gyulladása, gyomorégés, émelygés, száj szárazsága, kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, bőfőgés,
- vesekárosodás, vesekő, vizeleti nehézség, gyakori és túlzott mennyiségű vizelet, néha éjszaka,
- csalánkiütés, a bőr és egyéb szövetek (leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak) súlyos duzzanata, ekcéma, erős izzadás, éjszakai izzadás, hajhullás, akne, hámló bőr, körmök elszíneződése,
- izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, végtagfájdalom, csontritkulás,
- a pajzsmirigyműködés csökkenése. Ez vérvizsgálattal kimutatható.
- magas vérnyomás, kipirulás,
- vörös vagy száraz szem,
- láz, alsó végtagok vizenyő okozta duzzanata, rossz közérzet, érzékenység, fájdalom,
- fertőzés tünetei, herpesz,
- merevedési zavar, emlők megnagyobbodása,
- alvászavarok, álomosság, depresszió, szorongás, szokatlan álmok, a szexuális vágy csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- DRESS-nek nevezett reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofilek (ez egy fehérvérsejt) számának emelkedésével jár, a májra, vesére és tüdőre fejt ki hatást],
- szívroham, lassú szívverés, szívdobogásérzés,
- látászavar,
- hidegrázás, szokatlan érzet,
- zavartság és tájékozódási zavar, megváltozott hangulat, nyugtalanság,
- ájulás, epilepsziás rohamok, az ízézés zavara vagy elvesztése,
- nyálkahártya sebek, vérhányás, az ajak gyulladása, száraz ajkak, bevont nyelv,
- orrfolyás,
- bőrelváltozások, száraz bőr,
- izmok vagy ízületek merevsége, ízületi fájdalom gyulladással vagy anélkül,
- a vér egyes kémiai értékeinek vagy egyes vérsejtek számának változása. Ezeket vér-/vizeletvizsgálat eredményeiből lehet megállapítani. Kezelőorvosa fogja elmagyarázni Önnek. Például: egyes fehérvérjések számának növekedése,
- vesebetegséget okozó darunavir kristályok a vesékben.

Néhány mellékhatás a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekre jellemző, ezek a következők:

- izomfájdalom, izomfeszülés vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izomrendellenességek súlyosak voltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a PREZISTA?

- A készítmény hatóanyaga: darunavir. Filmtablettként 150 milligramm darunavirt tartalmaz (etanolát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, magnézium-sztearát. A filmbevonat részben hidrolizált polivinil-alkoholt, makrogol 3350-et, titán-dioxidot (E171), talkumot tartalmaz.

Milyen a PREZISTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletta fehér és ovális, egyik oldalán TMC, másik oldalán 150 felirattal. Egy műanyag tartály 240 tablettát tartalmaz.

A PREZISTA 75 milligrammos, 400 milligrammos, 600 milligrammos és 800 milligrammos filmtabletta, valamint 100 milligramm/milliliter belsőleges szuszpenzió formában is elérhető.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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: +49 2137 955 955
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 Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

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: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

PREZISTA 400 mg filmtabletta darunavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA?

A PREZISTA darunavirnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. A PREZISTA egy antiretrovirális (retrovírus ellenes) gyógyszer az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére. A proteáz-gátlók csoportjába tartozik. A PREZISTA csökkenti a HIV mennyiségét az Ön szervezetében. Így javítja az Ön immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

Milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PREZISTA 400 milligrammos tablettát olyan HIV-fertőzésben szenvedő felnőtt és gyermek (3 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű) betegek kezelésére alkalmazzák

- akiket korábban még nem kezeltek antiretrovirális gyógyszerekkel és
- egyes betegeknel, akiket korábban már kezeltek antiretrovirális gyógyszerekkel (ezt orvosa fogja eldönteni).

A PREZISTA-t kobicisztáttal vagy alacsony adagú ritonavirrel és más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni, melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt

Ne szedje a PREZISTA-t

- ha **allergiás** a darunavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a kobicisztátra vagy ritonavirre.
- ha Önnek **súlyos májbetegsége** van. Forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan májbetegsége súlyosságát illetően. Néhány további vizsgálatra is szükség lehet.

Tájékoztassa kezelőorvosát **minden** gyógyszerkészítményről, amit használ, beleértve a szájon át, belélegezve, injekciószerűen vagy a bőrön alkalmazott gyógyszereket is.

A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t

Ha ezek közül bármelyiket szedi, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy át kell-e Önt állítani más gyógyszerre.

Gyógyszerek	A gyógyszeres kezelés célja
<i>Avanafil</i>	a merevedési zavar kezelésére
<i>Asztemizol</i> vagy <i>terfenadin</i>	allergiás tünetek kezelésére
<i>Triazolám</i> és <i>orálisan alkalmazott</i> (szájon át bevett) <i>midazolám</i>	az alvás segítésére és/vagy a szorongás enyhítésére
<i>Cizaprid</i>	egyed- gyomorbetegségek kezelésére
<i>Kolhicin</i> (ha vese- és/vagy májbetegsége van)	a köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
<i>Lurazidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> vagy <i>szertindol</i>	pszichiátriai problémák kezelésére
<i>Anyarozs</i> (<i>ergot</i>)- <i>alkaloidok</i> , mint <i>ergotamin</i> , <i>Dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> és <i>metilergonovin</i>	migrénes fejfájás kezelésére
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	bizonyos szívbetegségek, pl. szívritmuszavar kezelésére
<i>Lovasztatin</i> , <i>szimvasztatin</i> és <i>lomitapid</i>	a koleszterinszint csökkentésére
<i>Rifampicin</i>	egyed- fertőzések, mint pl. a tuberkulózis kezelésére
<i>Lopinavir/ritonavir</i> kombinált készítmény	ez a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszer
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	hepatitisz C fertőzés kezelésére
<i>Alfuzozin</i>	prosztata-megnagyobbodás kezelésére
<i>Szildenafil</i>	a kisvérköri (a tüdők érrendszerében kialakult) magas vérnyomás kezelésére
<i>Ticagrelor</i>	ami segít megakadályozni a vérlemezkék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel
<i>Naloxegol</i>	opiát okozta székrekedés kezelésére
<i>Dapoxetin</i>	korai magömlés kezelésére
<i>Domperidon</i>	hányinger és hányás kezelésére

Ne használja együtt a PREZISTA-t közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítményekkel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A PREZISTA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A PREZISTA nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést.

Előfordulhat, hogy a PREZISTA szedése során a HIV-fertőzéssel összefüggő más betegségek alakulhatnak ki. Ezért rendszeres kapcsolatban kell maradnia kezelőorvosával.

A PREZISTA-t szedő embereknél bőrkiütés jelentkezhethet. Nem gyakran a kiütés súlyossá vagy esetleg életveszélyessé válhat. Kérjük keresse fel kezelőorvosát, ha bármikor bőrkiütés jelentkezik.

PREZISTA-t és raltegravirt (HIV-fertőzésre) szedő betegeknél gyakrabban fordulhatnak elő bőrkiütések (általában enyhe vagy közepes fokú), mint azoknál a betegeknél, akik csak az egyik gyógyszert szedik.

Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban **májbetegsége** volt, beleértve a hepatitisz B-t vagy C fertőzést. Kezelőorvosa meg fogja állapítani, mennyire súlyos az Ön májbetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **cukorbetegsége** van. A PREZISTA megemelheti a vércukorszintet.
- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók és láz) észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladási jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen tünetmentesen lappangó fertőzésekkel szemben.
- Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérzékenysége (hemofiliája)** van. A PREZISTA megnövelheti a vérzés kockázatát.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **allergiás szulfonamid tartalmú készítményekre** (pl. bizonyos fertőzések kezelésére használtak).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vázizom-csontrendszeri problémát** észlel. Néhány betegnél az antiretrovirális kombinációs kezelés hatására oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalását a csontokba jutó vérellátás csökkenése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődését a sok kockázati tényező közül többek között hosszantartó kombinált antiretrovirális terápia, kortikoszteroid használat, alkoholfogyasztás, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, magasabb testtömeg index okozhatják. Az oszteonekrózis jelei izületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észreveszi, forduljon kezelőorvosához.

Idősek

A PREZISTA-t csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA 400 milligrammos tablettát 3 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek nem alkalmazhatják.

Egyéb gyógyszerek és a PREZISTA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszereket **tilos együtt szedni** a PREZISTA-val. Ezek listáját feljebb, „**A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t**” címszó alatt találja.

A legtöbb esetben a PREZISTA-t kombinálni lehet más gyógyszer csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekkel (pl. NRTI [nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, NNRTI [nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, CCR5 gátlószer és FI [fúzió-gátló] szerek). A PREZISTA-t – kobicisztáttal vagy ritonavirrel együtt adva – nem tesztelték minden proteáz-gátlóval, így más, HIV-ellenes proteáz-gátlóval nem szabad alkalmazni. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes gyógyszert is szed és tartsa be az orvos utasításait arra vonatkozóan, hogy mely gyógyszereket lehet együtt szedni.

A PREZISTA hatását a következő gyógyszerek csökkenthetik. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Fenobarbitál, fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére);
- *Dexametazon* (kortikoszteroid);
- *Efavirenz* (HIV-fertőzés);
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- *Szakinavir* (HIV-fertőzés).

Más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, ha Ön PREZISTA-t szed, ezért kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat végezhet. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (szívbetegségek ellen), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Apixabán, dabigatrán-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozról* (a véralvadás gátlására), mivel terápiás hatásukat vagy a mellékhatásokat megváltoztathatja.
- Ösztrogén alapú hormonális fogamzásgátló szerek és hormonpótló terápia. A PREZISTA csökkentheti a hatásosságukat. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlott.
- *Etinilösztadiol/droszpirenon*: A PREZISTA növelheti a droszpirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (koleszterinszint csökkentésére). Az izomsérülés kockázata megnövekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön számára.
- *Klaritromicin* (antibiotikum);
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimusz, szirolimusz* (az immunrendszer legyengítésére), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Kortikoszteroidok, beleértve a betametazont, budezonidot, flutikazonz, mometazont, prednizont, triamkinolont is*. Ezeket a gyógyszereket allergiák, asztma, gyulladásoz bélbetegségek, gyulladásoz bőrbetegségek, a szem, az ízületek és izmok, gyulladásainak, valamint egyéb gyulladásoz állapotok kezelésére használják. Ezeket a gyógyszereket általában szájon át, belélegezve, injekcióban vagy a bőrön alkalmazzák. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait a kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon* (ópiát-függőség kezelésére használt gyógyszerek);
- *Szalmeterol* (asztma kezelésére használt gyógyszer);
- *Artemeter/lumefantrin* (kombinált gyógyszer malária kezelésére);
- *Dazatinib, everolimusz, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (rákos daganatok kezelésére);
- *Szildenafilfil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére);
- *Glekaprevir/pibrentaszvir* (hepatitisz C fertőzés kezelésére);
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalom kezelésére);
- *Fezoterodin, szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat fog végezni és más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a PREZISTA terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszereket alkalmazza:

- *Dabigatrán-etexilát, edoxabán, warfarin* (a véralvadás gátlására);
- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak);
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére);
- *Klaritromicin* (antibiotikum);
- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). Vorikonazol csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen);

- *Szildenafilfil, vardenafil, tadalafil* (merevedési zavar vagy a kisvérkőri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére);
- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (depresszió és szorongás kezelésére);
- *Maravirok* (HIV-fertőzés kezelésére);
- *Metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére);
- *Karbamazepin, klonazepam* (görcsök megelőzésére vagy bizonyos típusú idegi fájdalmak kezelésére);
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére);
- *Boszentán* (a kisvérkőri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére);
- *Buszpiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, injekcióként alkalmazott midazolám, zolpidem* (nyugtatók);
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére);
- *Metformin* (a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére).

Ez **nem** egy teljes gyógyszerlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az **összes** gyógyszert, amit szed!

A PREZISTA egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd a 3. rész „Hogyan kell szedni a PREZISTA-t” pontot.

Terhesség és szoptatás

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes vagy ha terhességet tervez. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t ritonavirrel szedniük, kivéve, ha azt az orvos kifejezetten javasolja. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t kobicisztáttal szedniük.

A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a nőknek nem szabad szoptatniuk, ha PREZISTA-t kapnak.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, illetve ne vezessen, ha szédül a PREZISTA bevétele után.

A PREZISTA tableta narancssárga “sunset yellow” FCF (E110) színezőanyagot tartalmaz, amely allergiás reakciókat válthat ki.

A PREZISTA nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?

A gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a PREZISTA és kobicisztát vagy ritonavir szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

A kezelés elkezdése után a kezelőorvos utasítása nélkül az adagot vagy a gyógyszerformát nem szabad megváltoztatni vagy a kezelést nem szabad abbahagyni.

A PREZISTA 400 milligrammos tablettát csak napi egyszeri 800 milligrammos adagolás esetén szabad alkalmaznia.

Olyan felnőttek adagja, akik ezt megelőzően nem szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

A PREZISTA szokásos adagja naponta egyszer 800 milligramm (2 tableta 400 milligrammos PREZISTA vagy 1 tableta 800 milligrammos PREZISTA).

A PREZISTA-t minden nap vegye be, és mindig 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel és étellel együtt. A PREZISTA kobicisztát vagy ritonavir és étel nélkül nem hat megfelelően. A PREZISTA és a kobicisztát vagy ritonavir bevitelét megelőző 30 percen étkeznie kell, vagy pár falatot magához kell vennie. Bármilyen étellel bevehető.

Akkor se hagyja abba a PREZISTA és kobicisztát vagy ritonavir szedését, ha jobban érzi magát, előbb beszéljen orvosával.

Útmutatások felnőttek részére

- Vegyen be két darab 400 milligrammos tablettát ugyanabban az időben, naponta egyszer, minden nap.
- A PREZISTA-t mindig 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel együtt vegye be.
- A PREZISTA-t étellel együtt vegye be.
- A tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel vegye be.
- A PREZISTA-val és kobicisztáttal vagy ritonavirrel kombinációban használt más HIV-ellenes gyógyszereit orvosa által ajánlottaknak megfelelően szedje.
- A PREZISTA milliliterenkénti 100 milligramm belseleges szuszpenziót gyermekek részére fejlesztették ki, de egyes esetekben felnőttek is használhatják.

Olyan felnőttek adagja, akik már szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

Az adag vagy:

- 800 milligramm PREZISTA (2 tableta 400 milligrammos PREZISTA vagy 1 tableta 800 milligrammos PREZISTA) 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer.
VAGY
- 600 milligramm PREZISTA 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta kétszer.

Beszélje meg kezelőorvosával, melyik adag a megfelelő az Ön számára.

Az adag a több mint 40 kg testtömegű, olyan 3 éves és idősebb gyermekeknél ritonavirral együtt, és 12 éves és idősebb gyermekeknél kobicisztáttal együtt, akik antiretrovirális kezelést korábban nem kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

- A PREZISTA általános adagja naponta egyszer 800 milligramm (2 db 400 mg-os PREZISTA tableta vagy 1 db 800 milligrammos PREZISTA tableta) 100 mg ritonavirrel vagy 150 milligramm kobicisztáttal együtt.

Az adag a több mint 40 kg testtömegű, olyan 3 éves és idősebb gyermekeknél ritonavirral együtt, és 12 éves és idősebb gyermekeknél kobicisztáttal együtt, akik antiretrovirális kezelést korábban kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

Az adag az alábbiak valamelyike:

- naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA (2 db 400 mg-os PREZISTA tableta vagy 1 db 800 milligrammos PREZISTA tableta) 100 mg ritonavirrel vagy 150 milligramm kobicisztáttal együtt bevéve.
VAGY
- naponta kétszer 600 milligramm PREZISTA 100 mg ritonavirrel együtt bevéve.

Beszélje meg kezelőorvosával, melyik adag a megfelelő az Ön számára.

Ajánlások a 3 éves és idősebb, ritonavirt kapó, és a 12 éves és idősebb, kobicisztátot kapó, több mint 40 kg testtömegű gyermekek részére

- Azonos időben, minden nap, naponta egyszer vegyen be 800 milligramm PREZISTA-t (2 db 400 mg-os PREZISTA tableta vagy 1 db 800 milligrammos PREZISTA tableta)
- A PREZISTA-t mindig 100 milligramm ritonavirrel vagy 150 milligramm kobicisztáttal együtt vegye be.
- A PREZISTA-t étellel együtt vegye be.
- Folyadékkal, mint víz vagy tej nyelje le a tablettákat.
- A HIV-fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszereit kezelőorvosa ajánlásának megfelelően szedje a PREZISTA-val és ritonavirral vagy kobicisztáttal együtt.

A gyermekbiztonsági zárókupak eltávolítása



A műanyag tartálynak gyermekbiztonsági zárókupakja van és a következő módon kell kinyitni:

- Nyomja lefelé a műanyag csavaros kupakot, miközben az óramutató járásával ellentétes irányba csavarja.
- Távolítsa el a lecsavart kupakot.

Ha az előírtnál több PREZISTA-t vett be

Azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette bevenni a PREZISTA-t

Ha **12 óra belül** észbe jut, azonnal vegye be a tablettát. Mindig kobicisztáttal vagy ritonavirrel és étellel együtt vegye be. Ha több mint **12 óra után** veszi észre, hagyja ki a tableta bevételét, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha a PREZISTA és a ritonavir bevétele után hányna

Ha Ön a gyógyszer bevételét követő **4 óra belül** hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag PREZISTA-t és ritonavirt kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevételét követően **több mint 4 órával** hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag PREZISTA-t és ritonavirt.

Forduljon kezelőorvosához, **ha Ön bizonytalan** abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba a PREZISTA szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a PREZISTA szedését, ha jobban érzi magát. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél
Májproblémákat jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön megkezdi a PREZISTA-kezelést. Ha Önnek B- vagy C-típusú krónikus májgyulladás van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél a májproblémák kialakulásának nagyobb a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a májproblémák okozta panaszokról és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr, a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet, hányinger, hányás, étvágy elvesztése vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés jobb oldalon, a bordák alatt.

Bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepes fokú. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütés jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit vagy esetleg abba kell-e hagynia a PREZISTA szedését.

További, súlyos mellékhatások: cukorbetegség (gyakori), valamint hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- hányás, hányinger, hasi fájdalom vagy puffadás, emésztési zavar, bélgázképződés,
- fejfájás, fáradtság, szédülés, álomosság, zsibbadás, a kéz vagy a láb szúró érzése vagy fájdalma, erőtlenedés, elalvási zavar.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- mellkasi fájdalom, EKG-eltérések, gyors szívverés,
- csökkent vagy rendellenes bőrérzékelés, bizsergés, ízézés megváltozása, figyelemzavar, emlékezetvesztés, egyensúlyzavarok,
- nehézlégzés, köhögés, orrvérzés, torokkaparás,
- a gyomor, az ajkak vagy a száj gyulladása, gyomorégés, émelygés, száj szárazsága, kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, bőfőgés,
- vesekárosodás, vesekő, vizeletelési nehézség, gyakori és túlzott mennyiségű vizelet, néha éjszaka,
- csalánkiütés, a bőr és egyéb szövetek (leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak) súlyos duzzanata, ekcéma, erős izzadás, éjszakai izzadás, hajhullás, akne, hámló bőr, körmök elszíneződése,
- izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, végtagfájdalom, csontritkulás,
- a pajzsmirigyműködés csökkenése. Ez vérvizsgálattal kimutatható.
- magas vérnyomás, kipirulás,
- vörös vagy száraz szem,
- láz, alsó végtagok vizenyő okozta duzzanata, rossz közérzet, érzékenység, fájdalom,
- fertőzés tünetei, herpesz,
- merevedési zavar, emlők megnagyobbodása,
- alvászavarok, álomosság, depresszió, szorongás, szokatlan álmok, a szexuális vágy csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- DRESS-nek nevezett reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofilek (ez egy fehérvérsejt) számának emelkedésével jár, a májra, vesére és tüdőre fejt ki hatást],
- szívroham, lassú szívverés, szívdobogásérzés,
- látászavar,
- hidegrázás, szokatlan érzet,
- zavartság és tájékozódási zavar, megváltozott hangulat, nyugtalanság,
- ájulás, epilepsziás rohamok, az ízézés zavara vagy elvesztése,
- nyálkahártya sebek, vérhányás, az ajkak gyulladása, száraz ajkak, bevont nyelv,
- orrfolyás,

- bőrelváltozások, száraz bőr,
- izmok vagy ízületek merevsége, ízületi fájdalom gyulladással vagy anélkül,
- a vér egyes kémiai értékeinek vagy egyes vörsejtek számának változása. Ezeket vér-/vizeletvizsgálat eredményeiből lehet megállapítani. Kezelőorvosa fogja elmagyarázni Önnek. Például: egyes fehérvérjések számának növekedése,
- vesebetegséget okozó darunavir kristályok a vesékben.

Néhány mellékhatás a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekre jellemző, ezek a következők:

- izomfájdalom, izomfeszülés vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izomrendellenességek súlyosak voltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a PREZISTA?

- A készítmény hatóanyaga: darunavir. Filmtablettánként 400 milligramm darunavirt tartalmaz (etanolát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, magnézium-sztearát. A filmbevonat részben hidrolizált polivinil-alkoholt, makrogol 3350-et, titán-dioxidot (E171), talkumot, narancssárga „Sunset Yellow” FCF-et (E110) tartalmaz.

Milyen a PREZISTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletta halvány narancssárga és ovális, egyik oldalán TMC, másik oldalán 400MG felirattal. Egy műanyag tartály 60 tablettát tartalmaz.

A PREZISTA 75 milligrammos, 150 milligrammos, 600 milligrammos és 800 milligrammos filmtabletta, valamint 100 milligramm/milliliter belsőleges szuszpenzió formában is elérhető.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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: +353 1 800 709 122

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

PREZISTA 600 mg filmtabletta darunavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA?

A PREZISTA darunavirnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. A PREZISTA egy antiretrovirális (retrovírus ellenes) gyógyszer az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére. A proteáz-gátlók csoportjába tartozik. A PREZISTA csökkenti a HIV mennyiségét az Ön szervezetében. Így javítja az Ön immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

Milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PREZISTA-t olyan HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek, valamint 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek kezelésére alkalmazzák, akiknél korábban más antiretrovirális gyógyszereket már alkalmaztak.

A PREZISTA-t alacsony adagú ritonavirrel és más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni. Kezelőorvosa meg fogja Önrel beszélni, melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt

Ne szedje a PREZISTA-t

- ha **allergiás** a darunavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a ritonavirre.
- ha Önnek **súlyos májbetegsége** van. Forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan májbetegsége súlyosságát illetően. Néhány további vizsgálatra is szükség lehet.

Tájékoztassa kezelőorvosát **minden** gyógyszerkészítményről, amit használ, beleértve a szájon át, belelegezve, injekcióként vagy a bőrön alkalmazott gyógyszereket is.

A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t

Ha ezek közül bármelyiket szedi, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy át kell-e Önt állítani más gyógyszerre.

Gyógyszerek	A gyógyszeres kezelés célja
<i>Avanafil</i>	a merevedési zavar kezelésére
<i>Asztemizol</i> vagy <i>terfenadin</i>	allergiás tünetek kezelésére
<i>Triazolám</i> és <i>orálisan alkalmazott</i> (szájon át bevett) <i>midazolám</i>	az alvás segítésére és/vagy a szorongás enyhítésére
<i>Cizaprid</i>	egyes gyomorbetegségek kezelésére
<i>Kolhicin</i> (ha vese- és/vagy májbetegsége van)	a köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
<i>Lurazidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> vagy <i>szertindol</i>	pszichiátriai problémák kezelésére
<i>Anyarozs</i> (<i>ergot</i>)- <i>alkaloidok</i> , mint <i>ergotamin</i> , <i>Dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> és <i>metilergonovin</i>	migrénes fejfájás kezelésére
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	bizonyos szívbetegségek, pl. szívritmuszavar kezelésére
<i>Lovasztatin</i> , <i>szimvasztatin</i> és <i>lomitapid</i>	a koleszterinszint csökkentésére
<i>Rifampicin</i>	egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis kezelésére
<i>Lopinavir</i> / <i>ritonavir</i> kombinált készítmény	ez a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszer
<i>Elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>	hepatitisz C fertőzés kezelésére
<i>Alfuzozin</i>	prosztata-megnagyobbodás kezelésére
<i>Szildenafil</i>	a kisvérköri (a tüdők érrendszerében kialakult) magas vérnyomás kezelésére
<i>Ticagrelor</i>	ami segít megakadályozni a vérlemezkék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel
<i>Naloxegol</i>	opiát okozta székrekedés kezelésére
<i>Dapoxetin</i>	korai magömlés kezelésére
<i>Domperidon</i>	hányinger és hányás kezelésére

Ne használja együtt a PREZISTA-t közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítményekkel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A PREZISTA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A PREZISTA nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést.

Előfordulhat, hogy a PREZISTA szedése során a HIV-fertőzéssel összefüggő más betegségek alakulhatnak ki. Ezért rendszeres kapcsolatban kell maradnia kezelőorvosával.

A PREZISTA-t szedő embereknél bőrkiütés jelentkezhet. Nem gyakran a kiütés súlyossá vagy esetleg életveszélyessé válhat. Kérjük keresse fel kezelőorvosát, ha bármikor bőrkiütés jelentkezik.

PREZISTA-t és raltegravirt (HIV-fertőzésre) szedő betegeknél gyakrabban fordulhatnak elő bőrkiütések (általában enyhe vagy közepes fokú), mint azoknál a betegeknél, akik csak az egyik gyógyszert szedik.

Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban **májbetegsége** volt, beleértve a hepatitisz B-t vagy C fertőzést. Kezelőorvosa meg fogja állapítani, mennyire súlyos az Ön májbetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **cukorbetegsége** van. A PREZISTA megemelheti a vércukorszintet.
- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók és láz) észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladási jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen tünetmentesen lappangó fertőzésekkel szemben.
- Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérzékenysége (hemofiliája)** van. A PREZISTA megnövelheti a vérzés kockázatát.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **allergiás szulfonamid tartalmú készítményekre** (pl. bizonyos fertőzések kezelésére használtak).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vázizom-csontrendszeri problémát** észlel. Néhány betegnél az antiretrovirális kombinációs kezelés hatására oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalását a csontokba jutó vérellátás csökkenése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődését a sok kockázati tényező közül többek között hosszantartó kombinált antiretrovirális terápia, kortikoszteroid használat, alkoholfogyasztás, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, magasabb testtömeg index okozhatják. Az oszteonekrózis jelei izületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észreveszi, forduljon kezelőorvosához.

Idősek

A PREZISTA-t csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA 3 évesnél fiatalabb vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a PREZISTA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszereket **tilos együtt szedni** a PREZISTA-val. Ezek listáját feljebb, „**A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t**” címszó alatt találja.

A legtöbb esetben a PREZISTA-t kombinálni lehet más gyógyszer csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekkel (pl. NRTI [nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, NNRTI [nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, CCR5 gátlószer és FI [fúzió-gátló] szerek). A PREZISTA-t – ritonavirrel együtt adva – nem tesztelték minden proteáz-gátlóval, így más, HIV-ellenes proteáz-gátlóval nem szabad alkalmazni. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes gyógyszert is szed és tartsa be az orvos utasításait arra vonatkozóan, hogy mely gyógyszereket lehet együtt szedni.

A PREZISTA hatását a következő gyógyszerek csökkenthetik. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Fenobarbitál, fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére);

- *Dexametazon* (kortikoszteroid);
- *Efavirenz* (HIV-fertőzés);
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- *Szakinavir* (HIV-fertőzés).

Más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, ha Ön PREZISTA-t szed, ezért kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat végezhet. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (szívbetegségek ellen), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Apixabán, dabigatrán-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozról* (a véralvadás gátlására), mivel terápiás hatásukat vagy a mellékhatásokat megváltoztathatja.
- Ösztrogén alapú hormonális fogamzásgátló szerek és hormonpótló terápia. A PREZISTA csökkentheti a hatásosságukat. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlott.
- *Etinilösztadiol/droszpirenon*. A PREZISTA növelheti a droszpirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (koleszterinszint csökkentésére). Az izomsérülés kockázata megnövekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön számára.
- *Klaritromicin* (antibiotikum);
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimusz, szirolimusz* (az immunrendszer legyengítésére), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Kortikoszteroidok, beleértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamkinolont is*. Ezeket a gyógyszereket allergiák, asztma, gyulladásoz bélbetegségek, gyulladásoz bőrbetegségek, a szem, az ízületek és izmok gyulladásainak, valamint egyéb gyulladásoz állapotok kezelésére használják. Ezeket a gyógyszereket általában szájon át, belélegezve, injekcióban vagy a bőrön alkalmazzák. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait a kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon* (ópiát-függőség kezelésére használt gyógyszerek);
- *Szalmeterol* (asztma kezelésére használt gyógyszer);
- *Artemeter/lumefantrin* (kombinált gyógyszer malária kezelésére);
- *Dazatinib, everolimusz, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (rákos daganatok kezelésére);
- *Szildenafilfil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére);
- *Glekaprevir/pibrentaszvir* (hepatitisz C fertőzés kezelésére);
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalom kezelésére);
- *Fezoterodin, szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat fog végezni és más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a PREZISTA terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszereket alkalmazza:

- *Dabigatrán-etexilát, edoxabán, warfarin* (a véralvadás gátlására);
- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak);
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére);
- *Klaritromicin* (antibiotikum);
- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). *Vorikonazol* csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen);
- *Szildenafilfil, vardenafil, tadalafil* (merevedési zavar vagy a kisvérköri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére);

- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (depresszió és szorongás kezelésére);
- *Maravirok* (HIV-fertőzés kezelésére);
- *Metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére);
- *Karbamazepin, klonazepám* (görcsök megelőzésére vagy bizonyos típusú idegi fájdalmak kezelésére);
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére);
- *Boszentán* (a kisvérköri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére).
- *Buszpiron, klorazepát, diazepám, esztazolám, flurazepám, injekcióként alkalmazott midazolám, zolpidem* (nyugtatók);
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére).

Ez **nem** egy teljes gyógyszerlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az **összes** gyógyszert, amit szed!

A PREZISTA egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd a 3. rész „Hogyan kell szedni a PREZISTA-t” pontot.

Terhesség és szoptatás

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes vagy ha terhességet tervez. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t ritonavirrel szedniük, kivéve, ha azt az orvos kifejezetten javasolja. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t kobicisztáttal szedniük.

A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a nőknek nem szabad szoptatniuk, ha PREZISTA-t kapnak.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, illetve ne vezessen, ha szédül a PREZISTA bevétele után.

A PREZISTA tableta narancssárga “sunset yellow” FCF (E110) színezőanyagot tartalmaz, amely allergiás reakciókat válthat ki.

A PREZISTA nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?

A gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a PREZISTA és ritonavir szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

A kezelés elkezdése után a kezelőorvos utasítása nélkül az adagot vagy a gyógyszerformát nem szabad megváltoztatni vagy a kezelést nem szabad abbahagyni.

Olyan felnőttek adagja, akik ezt megelőzően nem szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

Önnek egy másik PREZISTA adagra lesz szüksége, ami nem adható be ezzel a 600 milligrammos tablettával. A PREZISTA más hatáserősségei is rendelkezésre állnak.

Olyan felnőttek adagja, akik már szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

Az adag vagy:

- 600 milligramm PREZISTA 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta kétszer.
VAGY
- 800 milligramm PREZISTA (2 tablettá 400 milligrammos PREZISTA vagy 1 tablettá 800 milligrammos PREZISTA) 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer. A PREZISTA 400 milligrammos és 800 milligrammos tablettákat csak a napi egyszeri 800 milligrammos adagolási séma esetén szabad alkalmazni.

Beszélje meg kezelőorvosával melyik adag a megfelelő az Ön számára.

Útmutatások felnőttek részére

- A PREZISTA-t mindig ritonavirrel együtt vegye be. A PREZISTA ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- Reggel vegyen be egy darab 600 milligrammos PREZISTA tablettát 100 milligramm ritonavirrel együtt.
- Este vegyen be egy darab 600 milligrammos PREZISTA tablettát 100 milligramm ritonavirrel együtt.
- A PREZISTA-t étellel együtt vegye be. Étél nélkül nem hat megfelelően a PREZISTA. Bármilyen étellel bevehető.
- A tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel vegye be.
- A PREZISTA 75 milligramm és 150 milligramm tablettát, valamint a milliliterenkénti 100 milligramm belsőleges szuszpenziót gyermekek részére fejlesztették ki, de egyes esetekben felnőttek is használhatják.

A 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű, olyan gyermekek adagja, akik korábban nem szedtek retrovírus-ellenes gyógyszereket (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

Az orvos a gyermek testtömege alapján kiszámítja majd a napi egyszeri helyes adagot (lásd az alábbi táblázatot). Ez az adag nem lehet magasabb, mint a felnőttek esetén javasolt adag, ami naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirrel együtt.

Az orvos tájékoztatni fogja Önt, hogy a gyermeknek mennyi PREZISTA tablettát és mennyi ritonavirt (kapszula, tablettá vagy oldat) kell szednie.

Testtömeg	Egy PREZISTA adag	Egy ritonavir ^a adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm	100 milligramm
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm	100 milligramm
40 kilogramm felett	800 milligramm	100 milligramm

^a ritonavir belsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek adagja, akik korábban antiretrovirális kezelést kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg)

A kezelőorvos a gyermek testtömege alapján fogja kiszámolni a megfelelő adagot (lásd alábbi táblázat). Az orvos el fogja majd dönteni, hogy a gyermek számára a napi egyszeri adagolás vagy a napi kétszeri adagolás a megfelelő-e. Ez az adag nem lehet magasabb, mint a felnőttek esetén javasolt adag, ami naponta kétszer 600 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirrel együtt, vagy naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA, 100 milligramm ritonavirrel együtt. Az orvos tájékoztatni fogja Önt, hogy a gyermeknek mennyi PREZISTA tablettát és mennyi ritonavirt (kapszula, tablettá vagy oldat) kell szednie. Alacsonyabb hatáserősségű tabletták is rendelkezésre állnak a megfelelő adagolás összeállításához. A PREZISTA belsőleges szuszpenzió formában is rendelkezésre áll. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy melyik a megfelelő gyermeke számára, a PREZISTA tablettá vagy a belsőleges szuszpenzió.

Napi kétszeri adagolás

Testtömeg	Egy adag
15 és 30 kilogramm között	naponta kétszer 375 milligramm PREZISTA + 50 milligramm ritonavir.
30 és 40 kilogramm között	naponta kétszer 450 milligramm PREZISTA + 60 milligramm ritonavir.
40 kilogramm felett*	naponta kétszer 600 milligramm PREZISTA + 100 milligramm ritonavir.

* A 12 éves vagy idősebb és legalább 40 kilogrammos gyermekek esetén gyermeke kezelőorvosa el fogja majd dönteni, hogy a napi egyszeri 800 milligrammos PREZISTA adagolás alkalmazható-e. Ez ezekkel a 600 milligrammos tablettákkal nem adható be! A PREZISTA egyéb hatóanyagokban is kapható.

Napi egyszeri adagolás

Testtömeg	Egy PREZISTA adag	Egy ritonavir ^a adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm	100 milligramm
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm	100 milligramm
40 kilogramm felett	800 milligramm	100 milligramm

^a ritonavir felsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

Útmutatások gyermekek részére

- A gyermeknek a PREZISTA-t mindig ritonavirrel együtt kell bevennie. A PREZISTA ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- A gyermeknek a PREZISTA és a ritonavir megfelelő adagjait naponta kétszer vagy naponta egyszer kell bevennie. Ha a PREZISTA-t napi kétszeri adagban rendeli, a gyermeknek az egy adagot reggel, egy adagot pedig este kell bevennie. Gyermeke kezelőorvosa el fogja majd dönteni, hogy mi a megfelelő adagolási rend a gyermeke számára.
- A gyermeknek a PREZISTA-t étellel együtt kell bevennie. Étél nélkül nem hat megfelelően a PREZISTA. Bármilyen étellel bevehető.
- A gyermeknek a tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel kell bevennie.
- A PREZISTA 75 milligramm és 150 milligramm tablettát, valamint a milliliterenkénti 100 milligramm felsőleges szuszpenziót 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek részére fejlesztették ki, de egyes esetekben felnőttek is használhatják.

A gyermekbiztonsági zárókupak eltávolítása



A műanyag tartálynak gyermekbiztonsági zárókupakja van és a következő módon kell kinyitni:

- Nyomja lefelé a műanyag csavaros kupakot, miközben az óramutató járásával ellentétes irányba csavarja.
- Távolítsa el a lecsavart kupakot.

Ha az előírtnál több PREZISTA-t vett be

Azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette bevenni a PREZISTA-t

Ha **6 órán belül** eszébe jut, azonnal vegye be a kihagyott adagot. Mindig ritonavirrel és étellel együtt vegye be. Ha több mint **6 óra után** veszi észre, hagyja ki a tablettá bevitelét, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha a PREZISTA és a ritonavir bevétele után hányna

Ha Ön a gyógyszer bevitelét követő **4 órán belül** hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag PREZISTA-t és ritonavirt kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevitelét követően **több mint 4 órával** hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag PREZISTA-t és ritonavirt.

Forduljon kezelőorvosához, **ha Ön bizonytalan** abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba a PREZISTA szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a PREZISTA szedését, ha jobban érzi magát. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél

Májproblémákat jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön megkezdi a PREZISTA-kezelést. Ha Önnek B- vagy C-típusú krónikus májgyulladás van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél a májproblémák kialakulásának nagyobb a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a májproblémák okozta panaszokról és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr, a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet, hányinger, hányás, étvágy elvesztése vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés jobb oldalon, a bordák alatt.

Bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepes fokú. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütés jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit vagy esetleg abba kell-e hagynia a PREZISTA szedését.

További, súlyos mellékhatások: cukorbetegség (gyakori), valamint hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- hányás, hányinger, hasi fájdalom vagy puffadás, emésztési zavar, bélgázképződés,
- fejfájás, fáradtság, szédülés, álomosság, zsibbadás, a kéz vagy a láb szúró érzése vagy fájdalma, erőtlenedés, elalvási zavar.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- mellkasi fájdalom, EKG-eltérések, gyors szívverés,
- csökkent vagy rendellenes bőrérzékenység, bizsergés, ízérzés megváltozása, figyelemzavar, emlékezetvesztés, egyensúlyzavarok,
- nehézlégzés, köhögés, orrvérzés, torokkaparás,
- a gyomor, az ajkak vagy a száj gyulladása, gyomorégés, émelygés, száj szárazsága, kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, bőfödés,
- vesekárosodás, vesekő, vizeletelési nehézség, gyakori és túlzott mennyiségű vizelet, néha éjszaka,

- csalánkiütés, a bőr és egyéb szövetek (leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak) súlyos duzzanata, ekcéma, erős izzadás, éjszakai izzadás, hajhullás, akne, hámló bőr, körmök elszíneződése,
- izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, végtagfájdalom, csonttritkulás,
- a pajzsmirigyműködés csökkenése. Ez vérvizsgálattal kimutatható.
- magas vérnyomás, kipirulás,
- vörös vagy száraz szem,
- láz, alsó végtagok vizenyő okozta duzzanata, rossz közérzet, érzékenység, fájdalom,
- fertőzés tünetei, herpesz,
- merevedési zavar, emlők megnagyobbodása,
- alvászavarok, álmoság, depresszió, szorongás, szokatlan álmok, a szexuális vágy csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- DRESS-nek nevezett reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofilek (ez egy fehérvérsejt) számának emelkedésével jár, a májra, vesére és tüdőre fejt ki hatást],
- szívroham, lassú szívverés, szívdobogásérzés,
- látászavar,
- hidegrázás, szokatlan érzet,
- zavartság és tájékozódási zavar, megváltozott hangulat, nyugtalanság,
- ájulás, epilepsziás rohamok, az ízés zavar vagy elvesztése,
- nyálkahártya sebek, vérhányás, az ajak gyulladása, száraz ajkak, bevont nyelv,
- orrfolyás,
- bőrelváltozások, száraz bőr,
- izmok vagy ízületek merevsége, ízületi fájdalom gyulladással vagy anélkül,
- a vér egyes kémiai értékeinek vagy egyes vérsejtek számának változása. Ezeket vér-/vizeletvizsgálat eredményeiből lehet megállapítani. Kezelőorvosa fogja elmagyarázni Önnek. Például: egyes fehérvérsejtek számának növekedése,
- vesebetegséget okozó darunavir kristályok a vesékben.

Néhány mellékhatás a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekre jellemző, ezek a következők:

- izomfájdalom, izomfeszülés vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izomrendellenességek súlyosak voltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a PREZISTA?

- A készítmény hatóanyaga: darunavir. Filmtablettánként 600 milligramm darunavirt tartalmaz (etanolát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, magnézium-sztearát. A filmbevonat részben hidrolizált polivinil-alkoholt, makrogol 3350-et, titán-dioxidot (E171), talkumot, narancssárga „Sunset Yellow” FCF-et (E110) tartalmaz.

Milyen a PREZISTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletta narancssárga és ovális, egyik oldalán TMC, másik oldalán 600MG felirattal. Egy műanyag tartály 60 tablettát tartalmaz.

A PREZISTA 75 milligrammos, 150 milligrammos, 400 milligrammos és 800 milligrammos filmtabletta, valamint 100 milligramm/milliliter belsőleges szuszpenzió formában is elérhető.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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: +49 2137 955 955
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 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: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

PREZISTA 800 mg filmtabletta darunavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a PREZISTA?

A PREZISTA darunavirnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. A PREZISTA egy antiretrovirális (retrovírus ellenes) gyógyszer az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére. A proteáz-gátlók csoportjába tartozik. A PREZISTA csökkenti a HIV mennyiségét az Ön szervezetében. Így javítja az Ön immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

Milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PREZISTA 800 milligrammos tablettát olyan HIV-fertőzésben szenvedő felnőtt és gyermek (3 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű) betegek kezelésére alkalmazzák

- akiket korábban még nem kezeltek antiretrovirális gyógyszerekkel és
- egyes betegeknel, akiket korábban már kezeltek antiretrovirális gyógyszerekkel (ezt orvosa fogja eldönteni).

A PREZISTA-t kobicisztáttal vagy alacsony adagú ritonavirrel és más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni, melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

2. Tudnivalók a PREZISTA szedése előtt

Ne szedje a PREZISTA-t

- ha **allergiás** a darunavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a kobicisztátra vagy ritonavirre.
- ha Önnek **súlyos májbetegsége** van. Forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan májbetegsége súlyosságát illetően. Néhány további vizsgálatra is szükség lehet.

Tájékoztassa kezelőorvosát **minden** gyógyszerkészítményről, amit használ, beleértve a szájon át, belélegezve, injekcióként vagy a bőrön alkalmazott gyógyszereket is.

A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t

Ha ezek közül bármelyiket szedi, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy át kell-e Önt állítani más gyógyszerre.

Gyógyszerek	A gyógyszeres kezelés célja
<i>Avanafil</i>	a merevedési zavar kezelésére
<i>Asztemizol</i> vagy <i>terfenadin</i>	allergiás tünetek kezelésére
<i>Triazolám</i> és <i>orálisan alkalmazott (szájon át bevett) midazolám</i>	az alvás segítésére és/vagy a szorongás enyhítésére
<i>Cizaprid</i>	egyed- gyomorbetegségek kezelésére
<i>Kolhicin</i> (ha vese- és/vagy májbetegsége van)	a köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
<i>Lurazidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> vagy <i>szertindol</i>	pszichiátriai problémák kezelésére
<i>Anyarozs (ergot)-alkaloidok</i> , mint <i>ergotamin</i> , <i>Dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> és <i>metilergonovin</i>	migrénes fejfájás kezelésére
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	bizonyos szívbetegségek, pl. szívritmuszavar kezelésére
<i>Lovasztatin</i> , <i>szimvasztatin</i> és <i>lomitapid</i>	a koleszterinszint csökkentésére
<i>Rifampicin</i>	egyed- fertőzések, mint pl. a tuberkulózis kezelésére
<i>Lopinavir/ritonavir</i> kombinált készítmény	ez a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszer
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	hepatitisz C fertőzés kezelésére
<i>Alfuzozin</i>	prosztata-megnagyobbodás kezelésére
<i>Szildenafil</i>	a kisvérköri (a tüdők érrendszerében kialakult) magas vérnyomás kezelésére
<i>Ticagrelor</i>	ami segít megakadályozni a vérlemezék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel
<i>Naloxegol</i>	opiát okozta székrekedés kezelésére
<i>Dapoxetin</i>	korai magömlés kezelésére
<i>Domperidon</i>	hányinger és hányás kezelésére

Ne használja együtt a PREZISTA-t közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítményekkel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A PREZISTA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A PREZISTA nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést.

Előfordulhat, hogy a PREZISTA szedése során a HIV-fertőzéssel összefüggő más betegségek alakulhatnak ki. Ezért rendszeres kapcsolatban kell maradnia kezelőorvosával.

A PREZISTA-t szedő embereknél bőrkiütés jelentkezhet. Nem gyakran a kiütés súlyossá vagy esetleg életveszélyessé válhat. Kérjük keresse fel kezelőorvosát, ha bármikor bőrkiütés jelentkezik.

PREZISTA-t és raltegravirt (HIV-fertőzésre) szedő betegeknél gyakrabban fordulhatnak elő bőrkiütések (általában enyhe vagy közepes fokú), mint azoknál a betegeknél, akik csak az egyik gyógyszert szedik.

Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban **májbetegsége** volt, beleértve a hepatitisz B-t vagy C fertőzést. Kezelőorvosa meg fogja állapítani, mennyire súlyos az Ön májbetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **cukorbetegsége** van. A PREZISTA megemelheti a vércukorszintet.
- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók és láz) észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladási jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó fertőzésekkel szemben.
- Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérzékenysége (hemofiliája)** van. A PREZISTA megnövelheti a vérzés kockázatát.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **allergiás szulfonamid tartalmú készítményekre** (pl. bizonyos fertőzések kezelésére használtak).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vázizom-csontrendszeri problémát** észlel. Néhány betegnél az antiretrovirális kombinációs kezelés hatására oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalását a csontokba jutó vérellátás csökkenése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődését a sok kockázati tényező közül többek között hosszantartó kombinált antiretrovirális terápia, kortikoszteroid használat, alkoholfogyasztás, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, magasabb testtömeg index okozhatják. Az oszteonekrózis jelei ízületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észreveszi, forduljon kezelőorvosához.

Idősek

A PREZISTA-t csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a PREZISTA-t.

Gyermekek és serdülők

A PREZISTA 800 milligrammos tablettát 3 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek nem alkalmazhatják.

Egyéb gyógyszerek és a PREZISTA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszereket **tilos együtt szedni** a PREZISTA-val. Ezek listáját feljebb, „**A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a PREZISTA-t**” címszó alatt találja.

A legtöbb esetben a PREZISTA-t kombinálni lehet más gyógyszer-csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekkel (pl. NRTI [nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, NNRTI [nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, CCR5 gátlószer és FI [fúzió-gátló] szerek). A PREZISTA-t – kobicisztáttal vagy ritonavirrel együtt adva – nem tesztelték minden proteáz-gátlóval, így más, HIV-ellenes proteáz-gátlóval nem szabad alkalmazni. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes

gyógyszert is szed és tartsa be az orvos utasításait arra vonatkozóan, hogy mely gyógyszereket lehet együtt szedni.

A PREZISTA hatását a következő gyógyszerek csökkenthetik. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Fenobarbitál, fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére);
- *Dexametazon* (kortikoszteroid);
- *Efavirenz* (HIV-fertőzés);
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- *Szakinavir* (HIV-fertőzés).

Más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, ha Ön PREZISTA-t szed, ezért kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat végezhet. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (szívbetegségek ellen), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Apixabán, dabigatrán-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozgrél* (a véralvadás gátlására), mivel terápiás hatásukat vagy a mellékhatásokat megváltoztathatja.
- Ösztrogén alapú hormonális fogamzásgátló szerek és hormonpótló terápia. A PREZISTA csökkentheti a hatásosságukat. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlott.
- *Etinilösztradiol/drospirenon*. A PREZISTA növelheti a drospirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (koleszterinszint csökkentésére). Az izomsérülés kockázata megnövekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön számára.
- *Klaritromicin* (antibiotikum);
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimusz, szirolimusz* (az immunrendszer legyengítésére), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Kortikoszteroidok, beleértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamkinolont is*. Ezeket a gyógyszereket allergiák, asztma, gyulladákos bélbetegségek, gyulladákos bőrbetegségek, a szem, az ízületek és izmok gyulladásainak, valamint egyéb gyulladákos állapotok kezelésére használják. Ezeket a gyógyszereket általában szájon át, belélegezve, injekcióban vagy a bőrön alkalmazzák. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait a kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon* (ópiát-függőség kezelésére használt gyógyszerek);
- *Szalmeterol* (asztma kezelésére használt gyógyszer);
- *Artemeter/lumefantrin* (kombinált gyógyszer malária kezelésére);
- *Dazatinib, everolimusz, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (rákos daganatok kezelésére);
- *Szildenafil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére);
- *Glekaprevir/pibrentaszvir* (hepatitisz C fertőzés kezelésére);
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalom kezelésére);
- *Fezoterodin, szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat fog végezni és más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a PREZISTA terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszereket alkalmazza:

- *Dabigatrán-etexilát, edoxabán, warfarin* (a véralvadás gátlására);
- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak);
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére);
- *Klaritromicin* (antibiotikum);

- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). Vorikonazol csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen);
- *Szildenafil, vardenafil, tadalafil* (merevedési zavar vagy a kisvérkőri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére);
- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (depresszió és szorongás kezelésére);
- *Maravirok* (HIV-fertőzés kezelésére);
- *Metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére);
- *Karbamazepin, klonazepám* (görcsök megelőzésére vagy bizonyos típusú idegi fájdalmak kezelésére);
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére);
- *Boszentán* (a kisvérkőri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére);
- *Buszpiroton, klorazepát, diazepam, eszazolám, flurazepám, injekcióként alkalmazott midazolám, zolpidem* (nyugtatók);
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére);
- *Metformin* (a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére).

Ez **nem** egy teljes gyógyszertárlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az **összes** gyógyszert, amit szed!

A PREZISTA egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd a 3. rész „Hogyan kell szedni a PREZISTA-t” pontot.

Terhesség és szoptatás

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes vagy ha terhességet tervez. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t ritonavirrel szedniük, kivéve, ha azt az orvos kifejezetten javasolja. Terhes nőknek nem szabad a PREZISTA-t kobicisztáttal szedniük.

A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a nőknek nem szabad szoptatniuk, ha PREZISTA-t kapnak.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, illetve ne vezessen, ha szédül a PREZISTA bevétele után.

A PREZISTA nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a PREZISTA-t?

A gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a PREZISTA és kobicisztát vagy ritonavir szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

A kezelés elkezdése után a kezelőorvos utasítása nélkül az adagot vagy a gyógyszerformát nem szabad megváltoztatni vagy a kezelést nem szabad abbahagyni.

A PREZISTA 800 milligrammos tablettát a napi egyszeri alkalmazásra szolgál.

Olyan felnőttek adagja, akik ezt megelőzően nem szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

A PREZISTA szokásos adagja naponta egyszer 800 milligramm (2 tableta 400 milligrammos PREZISTA vagy 1 tableta 800 milligrammos PREZISTA).

A PREZISTA-t minden nap vegye be, és mindig 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel és étellel együtt. A PREZISTA kobicisztát vagy ritonavir és étel nélkül nem hat megfelelően. A PREZISTA és a kobicisztát vagy ritonavir bevitelét megelőző 30 percben étkeznie kell, vagy pár falatot magához kell vennie. Bármilyen étellel bevehető.

Akkor se hagyja abba a PREZISTA és kobicisztát vagy ritonavir szedését, ha jobban érzi magát, előbb beszéljen orvosával.

Útmutatások felnőttek részére

- Vegyen be egy 800 milligrammos tablettát ugyanabban az időben, naponta egyszer, minden nap.
- A PREZISTA-t mindig 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel együtt vegye be.
- A PREZISTA-t étellel együtt vegye be.
- A tablettát folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel vegye be.
- A PREZISTA-val és kobicisztáttal vagy ritonavirrel kombinációban használt más HIV-ellenes gyógyszereit orvosa által ajánlottaknak megfelelően szedje.
- A PREZISTA milliliterenkénti 100 milligramm belsőleges szuszpenziót gyermekek részére fejlesztették ki, de egyes esetekben felnőttek is használhatják.

Olyan felnőttek adagja, akik már szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)

Az adag vagy:

- 800 milligramm PREZISTA (2 tableta 400 milligrammos PREZISTA vagy 1 tableta 800 milligrammos PREZISTA) 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer.
VAGY
- 600 milligramm PREZISTA 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta kétszer.

Beszélje meg kezelőorvosával, melyik adag a megfelelő az Ön számára.

Az adag a több mint 40 kg testtömegű, olyan 3 éves és idősebb gyermekeknél ritonavirral együtt, és 12 éves és idősebb gyermekeknél kobicisztáttal együtt, akik antiretrovirális kezelést korábban nem kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

- A PREZISTA általános adagja naponta egyszer 800 milligramm (2 db 400 mg-os PREZISTA tableta vagy 1 db 800 milligrammos PREZISTA tableta) 100 mg ritonavirrel vagy 150 milligramm kobicisztáttal együtt.

Az adag a több mint 40 kg testtömegű, olyan 3 éves és idősebb gyermekeknél ritonavirral együtt, és 12 éves és idősebb gyermekeknél kobicisztáttal együtt, akik antiretrovirális kezelést korábban kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

Az adag az alábbiak valamelyike:

- naponta egyszer 800 milligramm PREZISTA (2 db 400 mg-os PREZISTA tableta vagy 1 db 800 milligrammos PREZISTA tableta) 100 mg ritonavirrel vagy 150 milligramm kobicisztáttal együtt bevéve.
VAGY
- naponta kétszer 600 milligramm PREZISTA 100 mg ritonavirrel együtt bevéve.

Beszélje meg kezelőorvosával, melyik adag a megfelelő az Ön számára.

Ajánlások a 3 éves és idősebb, ritonavirt kapó, és a 12 éves és idősebb, kobicisztátot kapó, több mint 40 kg testtömegű gyermekek részére

- Azonos időben, minden nap, naponta egyszer vegyen be 800 milligramm PREZISTA-t (2 db 400 mg-os PREZISTA tableta vagy 1 db 800 milligrammos PREZISTA tableta).

- A PREZISTA-t mindig 100 milligramm ritonavirral vagy 150 milligramm kobicisztáttal együtt vegye be.
- A PREZISTA-t étellel együtt vegye be.
- Folyadékkal, mint víz vagy tej nyelje le a tablettákat.
- A HIV-fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszereit kezelőorvosa ajánlásának megfelelően szedje a PREZISTA-val és ritonavirral vagy kobicisztáttal együtt.

A gyermekbiztonsági zárókupak eltávolítása



A műanyag tartálynak gyermekbiztonsági zárókupakja van és a következő módon kell kinyitni:

- Nyomja lefelé a műanyag csavaros kupakot, miközben az óramutató járásával ellentétes irányba csavarja.
- Távolítsa el a lecsavart kupakot.

Ha az előírtnál több PREZISTA-t vett be

Azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette bevenni a PREZISTA-t

Ha **12 órán belül** észébe jut, azonnal vegye be a tablettát. Mindig kobicisztáttal vagy ritonavirral és étellel együtt vegye be. Ha több mint **12 óra után** veszi észre, hagyja ki a tablettá bevitelét, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha a PREZISTA és a ritonavir bevétele után hányna

Ha Ön a gyógyszer bevitelét követő **4 órán belül** hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag PREZISTA-t és ritonavirt kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevitelét követően **több mint 4 órával** hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag PREZISTA-t és ritonavirt.

Forduljon kezelőorvosához, **ha Ön bizonytalan** abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba a PREZISTA szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a PREZISTA szedését, ha jobban érzi magát. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél
Májproblémákat jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön megkezdi a PREZISTA-kezelést. Ha Önnek B- vagy C-típusú krónikus májgyulladás van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél a májproblémák kialakulásának nagyobb a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a

májproblémák okozta panaszokról és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr, a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet, hányinger, hányás, étvágy elvesztése vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés jobb oldalon, a bordák alatt.

Bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepes fokú. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütés jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit vagy esetleg abba kell-e hagynia a PREZISTA szedését.

További, súlyos mellékhatások: cukorbetegség (gyakori), valamint hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- hányás, hányinger, hasi fájdalom vagy puffadás, emésztési zavar, bélgázképződés;
- fejfájás, fáradtság, szédülés, álmoság, zibbadás, a kéz vagy a láb szúró érzése vagy fájdalma, erőtlenedés, elalvási zavar.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- mellkasi fájdalom, EKG-eltérések, gyors szívverés;
- csökkent vagy rendellenes bőrérzékelés, bizsergés, ízézés megváltozása, figyelemzavar, emlékezetvesztés, egyensúlyzavarok;
- nehézlégzés, köhögés, orrvérzés, torokkaparás;
- a gyomor, az ajkak vagy a száj gyulladása, gyomorégés, émelygés, száj szárazsága, kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, bőfőgés;
- vesekárosodás, vesekő, vizeletürítési nehézség, gyakori és túlzott mennyiségű vizelet, néha éjszaka;
- csalánkiütés, a bőr és egyéb szövetek (leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak) súlyos duzzanata, ekcéma, erős izzadás, éjszakai izzadás, hajhullás, akne, hámló bőr, körmök elszíneződése;
- izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, végtagfájdalom, csonttritkulás;
- a pajzsmirigyműködés csökkenése. Ez vérvizsgálattal kimutatható.
- magas vérnyomás, kipirulás;
- vörös vagy száraz szem;
- láz, alsó végtagok vizenyő okozta duzzanata, rossz közérzet, érzékenység, fájdalom;
- fertőzés tünetei, herpesz;
- merevedési zavar, emlők megnagyobbodása;
- alvászavarok, álmoság, depresszió, szorongás, szokatlan álmok, a szexuális vágy csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- DRESS-nek nevezett reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofilek (ez egy fehérvérsejt) számának emelkedésével jár, a májra, vesére és tüdőre fejt ki hatást];
- szívroham, lassú szívverés, szívdobogásérzés;
- látászavar;
- hidegrázás, szokatlan érzet;
- zavartság és tájékozódási zavar, megváltozott hangulat, nyugtalanság;
- ájulás, epilepsziás rohamok, az ízézés zavara vagy elvesztése;
- nyálkahártya sebek, vérhányás, az ajkak gyulladása, száraz ajkak, bevont nyelv;
- orrfolyás,
- bőrelváltozások, száraz bőr;
- izmok vagy ízületek merevsége, ízületi fájdalom gyulladással vagy anélkül;
- a vér egyes kémiai értékeinek vagy egyes vérsejtek számának változása. Ezeket vér-/vizeletvizsgálat eredményeiből lehet megállapítani. Kezelőorvosa fogja elmagyarázni Önnek. Például: egyes fehérvérsejtek számának növekedése,

- vesebetegséget okozó darunavir kristályok a vesékben.

Néhány mellékhatás a PREZISTA-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekre jellemző, ezek a következők:

- izomfájdalom, izomfeszülés vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izomrendellenességek súlyosak voltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a PREZISTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a PREZISTA?

- A készítmény hatóanyaga: darunavir. Filmtablettánként 800 milligramm darunavirt tartalmaz (etanolát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, magnézium-sztearát, hipromellóz. A filmbevonat részben hidrolizált polivinil-alkoholt, makrogol 3350-et, titán-dioxidot (E171), talkumot, vörös vas-oxidot (E172) tartalmaz.

Milyen a PREZISTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletta sötétvörös és ovális, egyik oldalán T, másik oldalán 800 felirattal. Egy műanyag tartály 30 tablettát tartalmaz. A Prezista 800 milligrammos tabletták dobozonként egy vagy három tartályt tartalmazó kiszerelésben érhető el.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A PREZISTA 75 milligrammos, 150 milligrammos, 400 milligrammos és 600 milligrammos filmtabletták, valamint 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió formában is elérhető.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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: +353 1 800 709 122

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.